HETEROCYCLENSYNTHESE DURCH CYCLOADDITIONSREAKTIONEN AN ENAMINSTRUKTUREN

HEINZ DWULETZKI

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0003

HETEROCYCLENSYNTHESE
DURCH CYCLOADDITIONSREAKTIONEN AN
ENAMINSTRUKTUREN

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
H E I N Z D W U L E T Z K I
aus Wernigerode/Harz

Düsseldorf 1985

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle
2. Gutachter: Prof. Dr. H. Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Februar 1986

Für

meine Eltern

und

Karin

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Hans Möhrle

am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Möhrle, danke ich herzlich für das große Vertrauen und für die großzügig gewährte Freiheit bei der Erstellung dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

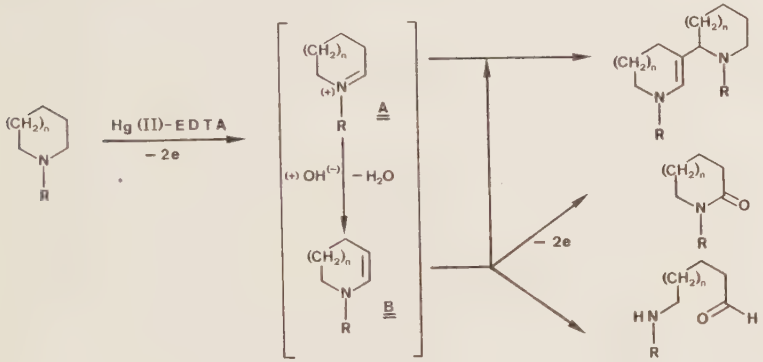
		Seite
1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Theorie der Cycloadditionsreaktionen	4
3	Cycloadditionsreaktionen an Iminiumverbindungen	21
3.1	Elektronische Voraussetzungen für eine Cycloaddition	23
3.2	Literaturbefunde von Cycloadditionsreaktionen an Iminiumverbindungen	27
3.3	Versuche der Cycloadditionsreaktionen an Iminium-verbindungen	32
3.3.1	Cycloadditionsreaktionen mit Diazomethan	33
3.3.2	Reaktionen von Iminiumverbindungen mit Carbenen	37
3.3.3	Reaktionen von Iminiumverbindungen mit Dienen	48
3.3.3.1	Umsetzungen mit 2,3-Dimethylbutadien	49
3.3.3.2	Umsetzungen mit o-Chinodimethan	51
3.4	Ergebnis der Versuche	53
4	Cycloadditionsreaktionen an Enaminverbindungen	54
4.1	Literaturübersicht über Cycloadditionsreaktionen an Enaminen	56
4.2	Elektronische Voraussetzungen für eine Cycloadditions-reaktion an Enaminen	62
4.3	Auswahl geeigneter Addend-Komponenten für Cycloadditions-reaktionen an Enaminen	64
4.3.1	[2+1] - Addition: Umsetzungen mit Diazomethan	65
4.3.2	[2+2] - Addition: Umsetzungen mit Acetylendicarbon-säurediethylester	67
4.3.3	[3+2] - Addition: Umsetzungen mit 1,3-Dipolen	68
4.3.4	[4+2] - Addition: Umsetzungen mit Dienen	72
4.3.5	Nucleophil-Elektrophil - Cycloadditionen	78
4.4	Ergebnisse und Diskussion der Voruntersuchungen	86
5	Enaminderivate in 1,3-dipolarer Cycloaddition mit Aziden	88
5.1	Literaturbefunde der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Aziden an acyclischen, "pseudocyclischen" und cyclischen Enaminen	90

		Seite
5.2	Synthese cyclischer Enamine	94
5.3	Reaktionen von 4-Nitrophenylazid mit cyclischen Enaminen	97
5.4	Besonderheiten im chemischen Verhalten cylischer Enamine	102
5.4.1	Oligomerenbildung der in 2-Stellung unsubstituierten cyclischen Enamine	103
5.4.1.1	1,3-Dipolare Cycloaddition an unsubstituierten cyclischen Enaminen	106
5.4.2	Ring-Ketten-Isomerie der Amino-Ketone	112
5.4.2.1	Ring-Ketten-Isomerie substituierter Tetrahydropyridin-derivate	118
5.4.2.2	1,3-Dipolare Cycloaddition zum chemischen Nachweis der Enaminzwischenstufe in der Ring-Ketten-Isomerie von Aminoketonen	123
6	Cycloadditionsreaktionen an "Push-Pull"-Enaminen	126
6.1	Elektronische Eigenschaften Z-substituierter Enamine	127
6.2	Umsetzungen Z-substituierter Aminoethenderivate in 1,3-dipolarer Cycloaddition mit 4-Nitrophenylazid	130
6.2.1	Synthese und Reaktionen Z-substituierter Amino-ethenderivate	131
6.2.2	Synthese und Reaktionen Z-substituierter 2-Amino-propenderivate	137
6.2.3	Synthese und Reaktionen Z-substituierter 1-Amino-propenderivate	142
6.2.4	Synthese und Reaktionen Z-substituierter 2-Amino-2-butenderivate	150
6.2.5	Ergebnisse und Schlußfolgerungen der 1,3-dipolaren Cycloaddition an acyclischen "Push-Pull-Alkenen"	166
6.3	Übertragung der Ergebnisse auf cyclische Enaminon-derivate	168
6.3.1	Synthese der Ausgangsverbindungen	169
6.3.2	1,3-Dipolare Cycloadditionen an cyclischen Enaminonen	174
6.3.3	Vergleich des Reaktionsverhaltens cyclischer Enaminone mit ihren acyclischen Analoga	179

		Seite
7	Cycloadditionsreaktionen an aktivierten cyclischen Enaminen	180
7.1	Das Säureamidacetal / Keten-N,O-acetal - System	184
7.2	Das Lactamacetal / Keten-N,O-acetal - System in 1,3-dipolarer Cycloaddition	187
7.2.1	Umsetzungen mit Diphenylnitrilimin	192
7.2.2	Umsetzungen mit Benzonitriloxid	195
7.2.3	Umsetzungen mit Diazoessigsäureethylester	198
7.2.4	Mechanistische Interpretation der Umsetzungen mit 1,3-Dipolen	201
7.3	Das Lactamacetal / Keten-N,O-acetal - System in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf	205
7.4	Interpretation der Reaktionsergebnisse der [3+2]- und [4+2]-Cycloadditionsreaktionen im Lactamacetal / Keten-N,O-acetal - System	214
7.5	Eine Anwendung des Syntheseprinzips: Einschrittreaktion zum Carbolingerüst	216
8	Möglichkeiten und Grenzen der Cycloadditionsreaktionen an Enaminstrukturen	221
8.1	Darstellung und Reaktionen von 1,2-Diamino-alkenen	222
8.2	Darstellung und Reaktionen von 1,1,2-Triamino-alkenen	224
8.3	Reaktionen von Tetraamino-ethen-derivaten	226
8.4	Cycloadditionsreaktionen an cyclischen Endiaminstrukturen	231
8.5	Versuche der 1,3-dipolaren Cycloaddition an Dihydropyridinen	241
9	Zusammenfassung	242
10	Anhang: CAMEO Computer Assisted Mechanistic Evaluation of Organic Reactions (Teil 7) Berechnung der Grenzorbitalenergien nach CAMEO	256 264
11	Experimenteller Teil	273
12	Literaturverzeichnis	376
13	Übersichtstafeln der wichtigsten dargestellten Verbindungen	384

1 Einleitung und Problemstellung

Die von Möhrle[1] beschriebene Dehydrierung cyclischer tertiärer Amine mittels Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat in wäßriger Lösung ohne Säurezusatz führt über die Ausbildung von Iminiumstrukturen A nach alkalischer Aufarbeitung zu den korrespondierenden Enaminen B :



Häufig, besonders im Fall der unsubstituierten Grundkörper, treten in Abhängigkeit vom Reaktionsmilieu und der verwendeten Substrate Folgereaktionen ein, die den Zugang zu den Primärprodukten A bzw. B verhindern.
Der chemische Nachweis der gebildeten Iminium- bzw. Enaminstruktur ist an singulären Beispielen bereits mehrfach erbracht worden, allerdings fehlt ein Verfahren, das in der Lage wäre, die Primärprodukte A bzw. B durch eine schnelle, eindeutige und möglichst quantitative Reaktion zu erfassen.
Der gezielte Nachweis der primär entstandenen Dehydrierungsprodukte würde das Bild der Gesamtreaktion abrunden und weitere Möglichkeiten der Beweisführung eröffnen.
Ein Hauptziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, eine Methode zu entwickeln, die es gestattet, Primärprodukte der Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat - Dehydrierung in einem möglichst weitgespannten Substrat-Spektrum zu identifizieren.

---

1) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 295 (1969)

Ein hierfür optimales Reaktionssystem müßte folgende Kriterien erfüllen:

- hohe Reaktionsgeschwindigkeit, um Folgereaktionen den Rang ablaufen zu können
- Selektivität des Reaktionsortes und des -partners
- Bildung stabiler, isolierbarer Produkte

Aus der Vielzahl der denkbaren Reaktionen hebt sich die Gruppe der Cycloadditionen ab, da diese in nahezu idealer Weise den Anforderungen an eine Abfangreaktion genügen:

Für Cycloadditionen an $\underline{\underline{A}}$ bzw $\underline{\underline{B}}$, die der Huisgen'schen Terminologie[2] folgend als [2+1] -, [3+2]- oder [4+2]-Cycloaddition zu bezeichnen sind, existiert eine Fülle an theoretischem und experimentellem Material. Allerdings beschränkt sich die Vielzahl der Arbeiten fast ausschließlich auf das Gebiet der acyclischen Verbindungen des Typs $\underline{\underline{B}}$.
Cycloadditionen an "echten" cyclischen Enaminen, also solchen Verbindungen, bei denen sowohl die Alkendoppelbindung als auch das daran gebundene Stickstoffatom Bestandteil des gleichen Ringsystems sind, haben kaum Beachtung gefunden. Da im Arbeitskreis Möhrle besonderes Interesse am chemischen Verhalten cyclischer Amine besteht, soll das Hauptaugenmerk bei der Auswahl geeigneter Ausgangssubstanzen vorzugsweise auf Derivate dieser Verbindungen gerichtet sein.

---

2) R. Huisgen, Angew. Chem. 80, 329 (1968)

Notwendigerweise gilt es somit zu klären, ob das Reaktionsverhalten acyclischer Enaminstrukturen in Cycloadditionen auf die cyclischen Analoga übertragbar ist.

Zusammengefaßt ergeben sich für die vorliegende Arbeit die folgenden Zielsetzungen:

1. Untersuchung der Reaktionsbereitschaft von Iminiumverbindungen $\underline{\underline{A}}$ und Enaminstrukturen $\underline{\underline{B}}$ in Cycloadditionen
2. Klärung der Frage, welcher der beiden Reaktionspartner ($\underline{\underline{A}}$ oder $\underline{\underline{B}}$) leichter einer Cycloaddition zugänglich ist
3. Ermittlung der strukturellen Voraussetzungen cyclischer Enamine für eine Cycloaddition
4. Übertragung des Reaktionsprinzips auf formal anzusehende cyclische Enaminstrukturen

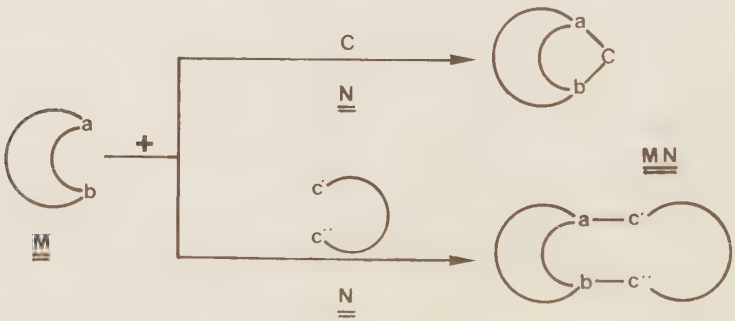
2 Theorie der Cycloadditionsreaktionen

Die Bezeichnung "Cycloaddition" wird für solche Reaktionen benutzt, die der Definition nach Huisgen[2] genügen, also

1. Ringschlußreaktionen darstellen, bei denen die Zahl der σ-Bindungen erhöht wird,
2. das Cycloaddukt der Summe der Komponenten entspricht,
3. die Reaktion ohne Lösung von σ-Bindungen abläuft,
4. die Addition auch intramolekular möglich ist,
5. die Cycloadditionsprodukte mindestens als Zwischenstufe auftreten müssen und
6. nur die tatsächlich zum Ring führende Reaktionsstufe als Cycloaddition bezeichnet wird.

Allgemein können Cycloadditionsreaktionen als Ringbildungsprozesse zwischen mindestens drei geeigneten Zentren verstanden werden, die aber nicht notwendigerweise unterschiedlichen Reaktionspartnern angehören müssen. Bei Beschränkung auf bimolekulare Reaktionen werden zwei Zentren einer Komponente $\underline{\underline{M}}$ mit mindestens einem Zentrum des Reaktionspartners $\underline{\underline{N}}$ zum Cycloadditionsprodukt $\underline{\underline{MN}}$ verknüpft:

Schema 1



Cycloadditionsreaktionen bieten einen Zugang zu nahezu allen bekannten Substanzklassen und oft genug wurden diese dadurch überhaupt erst geschaffen. Daß ein dermaßen fruchtbares Reaktionsprinzip natürlich auch die Theoretiker seit Jahrzehnten beschäftigt, liegt in der Natur der Sache.
Erst 1969 gelang es Woodward und Hoffmann[3], die Fülle des experimentellen Datenmaterials durch das Aufstellen einiger weniger Regeln zu ordnen und auf den Boden einer übergreifenden Theorie zu stellen. Diese "Woodward-Hoffmann-Regeln" erlauben zu entscheiden, ob eine pericyclische Reaktion "erlaubt" ist oder nicht. Das Prinzip besteht darin, daß Reaktionen dann glatt verlaufen, wenn zwischen den Orbitalsymmetrie-Eigenschaften der Reaktanden und der Produkte Übereinstimmung herrscht, und daß ihr Ablauf mit Schwierigkeiten verbunden ist, wenn diese Übereinstimmung fehlt. D.h. bei konzertiert verlaufenden Reaktionen mit cyclischen Übergangszuständen, also pericyclischen Reaktionen, bleibt die Orbitalsymmetrie erhalten.
Solche Reaktionen können sowohl thermisch als auch photochemisch erlaubt sein. Im folgenden werden die photochemisch initiierten Reaktionen ausgenommen werden, da ausschließlich thermisch erlaubte Reaktionen durchgeführt worden sind.
Bimolekulare Cycloadditionen können allgemein nach Woodward-Hoffmann wie folgt beschrieben werden:

Schema 2

$\underline{\underline{M}}$ $\underline{\underline{N}}$ $\underline{\underline{MN}}$

m: Anzahl konjugierter π-Elektronen des Reaktionspartners $\underline{\underline{M}}$

n: Anzahl konjugierter π-Elektronen des Reaktionspartners $\underline{\underline{N}}$

3) R.B. Woodward und R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969)

Die Verknüpfung der Enden zweier π- Bindungssysteme mit m bzw. n π- Elektronen führt unter Verlust von zwei π- Bindungen zur Ausbildung von zwei neuen σ- Bindungen eines cyclischen Systems mit [(m-2) + (n-2)] - π - Elektronen.

Die genauere Beschreibung der Annäherung der Reaktionspartner im Übergangszustand der Reaktion gibt an, ob die Bildung der neuen Bindungen auf der gleichen (supra oder suprafacial [s]) oder verschiedenen (antara oder antarafacial [a]) Seiten der Knotenebenen des π- Systems erfolgt.

Somit lautet die allgemeine Bezeichnung einer Cycloaddition im Sinne Woodward-Hoffmanns:

$$[\ m_s \text{ oder } a + n_s \text{ oder } a\ ] \text{ - Cycloaddition}$$

D.h. sowohl eine 1,3-dipolare Cycloaddition als auch eine "Diels-Alder-Reaktion" werden gemäß der Woodward-Hoffmann-Notation gleich bezeichnet:

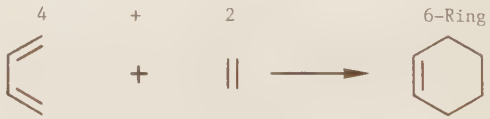
$$[\ 4\ \pi_s + 2\ \pi_s\ ] \text{ - Cycloaddition}$$

Nach einem Vorschlag von Huisgen[2] können Cycloadditionsreaktionen produktorientiert beschrieben werden:

Die Summe X der Atome des π- Systems $\underline{\underline{M}}$ addiert mit der Summe Y des π- Systems $\underline{\underline{N}}$ ergibt einen Cyclus der Größe X + Y.

Die beiden oben genannten Reaktionen werden somit unterschiedlich benannt:

Diels-Alder-Reaktion:

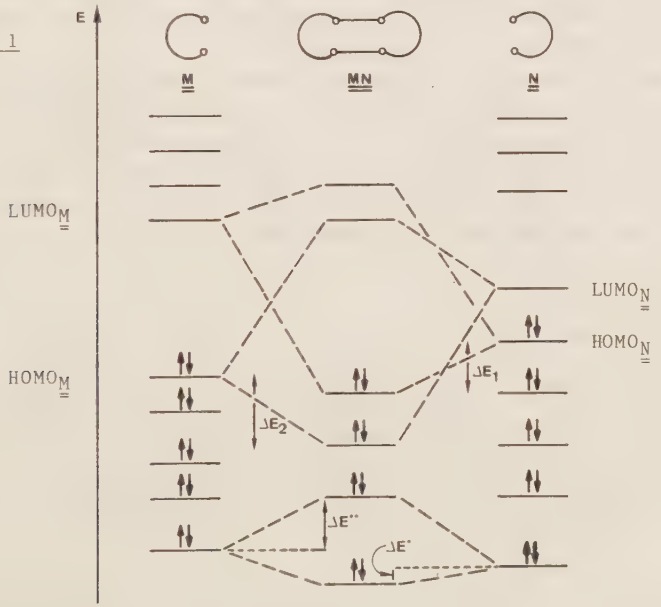


1,3-dipolare Cycloaddition:

Bei der Vielzahl der verschiedenen Cycloadditionstypen erleichtert die Huisgen-Terminologie auf Grund ihres direkten Produktbezugs das intuitive Verständnis der Reaktion besser als die feinmechanistisch subtilere Beschreibung nach Woodward-Hoffmann. Aus diesem Grunde wird für die folgenden Cycloadditionsreaktionen ausschließlich die Huisgen'sche Nomenklatur Anwendung finden.

Das Prinzip der Orbitalsymmetrie erlaubt Aussagen über den Gesamtmechanismus einer Cycloaddition, nicht jedoch über die Substituenteneinflüsse auf die Reaktionsgeschwindigkeit und Regioselektivität der Umsetzung.
Erst die Anwendung der Grenzorbitalmethode FMO (= Frontier Molecular Orbital) nach Fukui[4] liefert als Ergebnis einer Störungsrechnung eine praxisgerechte Beschreibung der Reaktionseffekte.
Fukui faßt die Annäherung der Reaktionspartner zu Beginn einer Cycloaddition als gegenseitige Störung der isolierten Partner auf. Nach den Prinzipien der quantenmechanischen Störungsrechnung können durch geeignete Vereinfachungen folgende Regeln abgeleitet werden (vgl. hierzu Abbildung 1):

Abbildung 1



4) K. Fukui, Fortschr. Chem. Forsch. 15, 1 (1970)

1. Die Wechselwirkung zweier Orbitale führt zu einer Depression der Energie des energieärmeren und zu einer Energieerhöhung des energiereicheren Orbitals.
2. Nur die Wechselwirkung zwischen leeren und besetzten Orbitalen führt zu einer energetischen Stabilisierung des Systems. Erst bei einer weniger groben Betrachtung werden Effekte der Wechselwirkung besetzter Orbitale untereinander (closed-shell-repulsion) diskutiert.
3. Die Größe des Energiegewinns ist der Energie der wechselwirkenden Orbitale umgekehrt proportional, d.h. die größte Absenkung der neugebildeten Molekülorbitale erfolgt dann, wenn die Ursprungsorbitale gleiche Energie besaßen.

Aus dem Ansatz folgt als wichtigste reaktionsbeeinflussende Wechselwirkung die der höchsten besetzten bzw. unbesetzten Molekülorbitale der Reaktionspartner. Der ausschließlichen Betrachtung der "Grenzorbitale" (Frontier Orbitals) verdankt diese Methode ihren Namen.
In der Literatur ebenfalls gebräuchlich ist die Bezeichnung "HOMO-LUMO-Konzept", womit die Beschreibung der Wechselwirkung des Highest Occupied Molecular Orbitals (HOMO) mit dem Lowest Unoccupied Molecular Orbital (LUMO) gemeint ist.
Im Übergangszustand einer Cycloaddition wird die Stabilisierung des Systems durch die Überlappung des HOMO's des einen Reaktionspartners $\underline{\underline{M}}$ mit dem LUMO des zweiten Partners $\underline{\underline{N}}$ erreicht. Um einen bindenden Zustand zu erhalten, müssen die überlappenden Orbitalenden von gleicher Symmetrie sein, d.h. die Wellenfunktionen der überlappenden Orbitale müssen gleiches Vorzeichen besitzen. Somit ist auch in der FMO-Theorie Fukui's das Prinzip der Orbitalsymmetrieerhaltung verwirklicht.

Um prinzipiell den Ablauf einer Cycloaddition vorhersagen zu können, muß weiterhin bekannt sein:

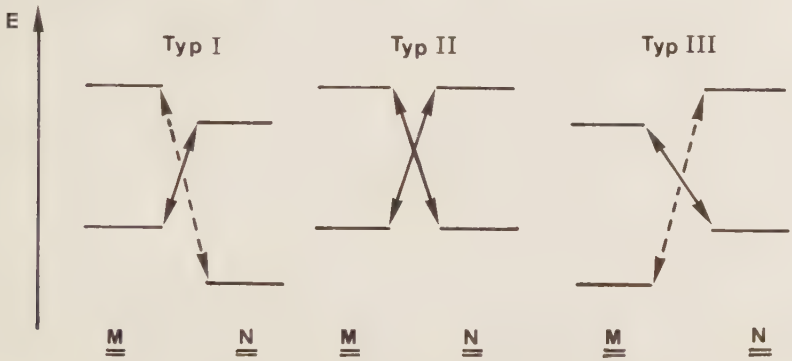
- die Energien der Grenzorbitale
- die Wellenfunktion mit den Orbitalkoeffizienten $c_{i,j}$ der Reaktionszentren

Die Energien der HOMO's lassen sich in guter Näherung abschätzen als das Negative der experimentell bestimmten Ionisierungsenergien ($IP_{vertikal}$),

während die Elektronenaffinitäten der Reaktionspartner ein gutes Maß für die LUMO-Energie darstellen.
Zur Ermittlung der Atomkoeffizienten der Bindungszentren sind mehrere quantenmechanische Rechenverfahren bekannt, z.B. HMO (Hückel'sche Molekülorbital-Theorie), CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) und ab-initio-Methoden, wie z.B. STO-3G (Slater-Type-Orbital auf 3-Gauss-Niveau).

Da eine Cycloaddition von der relativen Lage der HOMO's und LUMO's zueinander abhängt, lassen sich nach Sustmann[5] folgende Typen gemäß Abbildung 2 unterscheiden:

Abbildung 2



Die dominierenden Wechselwirkungen sind durchgezogen gezeichnet

Typ I: Die Reaktionspartner M und N besitzen energetisch unterschiedliche Grenzorbitale, wobei das HOMO von M höher liegt als das HOMO von N. Somit führt die Wechselwirkung von $HOMO_M$ mit $LUMO_N$ zu einer größeren Stabilisierung (da geringerer Energieunterschied) als die alternative Wechselwirkung $HOMO_N$ - $LUMO_M$.
Dieser Typ wird als "$HOMO_M$-$LUMO_N$ kontrolliert" bezeichnet.

5) R. Sustmann, Pure Appl. Chem. 40, 569 (1974)

Typ II: Die Grenzorbitalenergien beider Reaktionspartner sind gleich. Keine der beiden möglichen Wechselwirkungen dominiert, da beide HOMO-LUMO-Trennungen gleich groß sind. Jede Art der Beeinflussung der Lage der Orbitale führt zwangsläufig zu einer Bevorzugung einer Wechselwirkung.

Typ III: Es gilt analoges zum Typ I, nur daß in diesem Fall eine "$HOMO_{\underline{N}}$-$LUMO_{\underline{M}}$-Kontrolle" besteht.

Die energetische Lage der Grenzorbitale hängt ab von der Art des betrachteten π-Systems und der Art der möglichen Substitution. Die Arbeitsgruppe um Houk konnte in den siebziger Jahren zeigen, daß diese Beeinflussung durch Substitution eines π-Systems bestimmten Gesetzmäßigkeiten gehorcht[6-8a]. Es gelang, die Änderung der Grenzorbitalenergien in Abhängigkeit bestimmter Klassen von Substituenten nachzuweisen (vgl. Abb. 3 auf S. 11):

Typ $\ddot{X}$: Substituenten mit freiem Elektronenpaar, das zur Konjugation mit der Mehrfachbindung befähigt ist und somit die Elektronendichte der Mehrfachbindung erhöht.
Folge: Anhebung von HOMO und LUMO
Vertreter: -OR, $-NR_2$, -alkyl

Typ Z : Substituenten mit elektronenanziehenden Eigenschaften, die die Elektronendichte der Mehrfachbindung verringern.
Folge: Absenkung von HOMO und LUMO
Vertreter: -CN, $-NO_2$, -COR, -COOR

Typ C : Substituenten, die zur Konjugation mit der Mehrfachbindung befähigt sind.
Folge: Anhebung des HOMO's und Absenkung des LUMO's
Vertreter: -phenyl, -vinyl

---

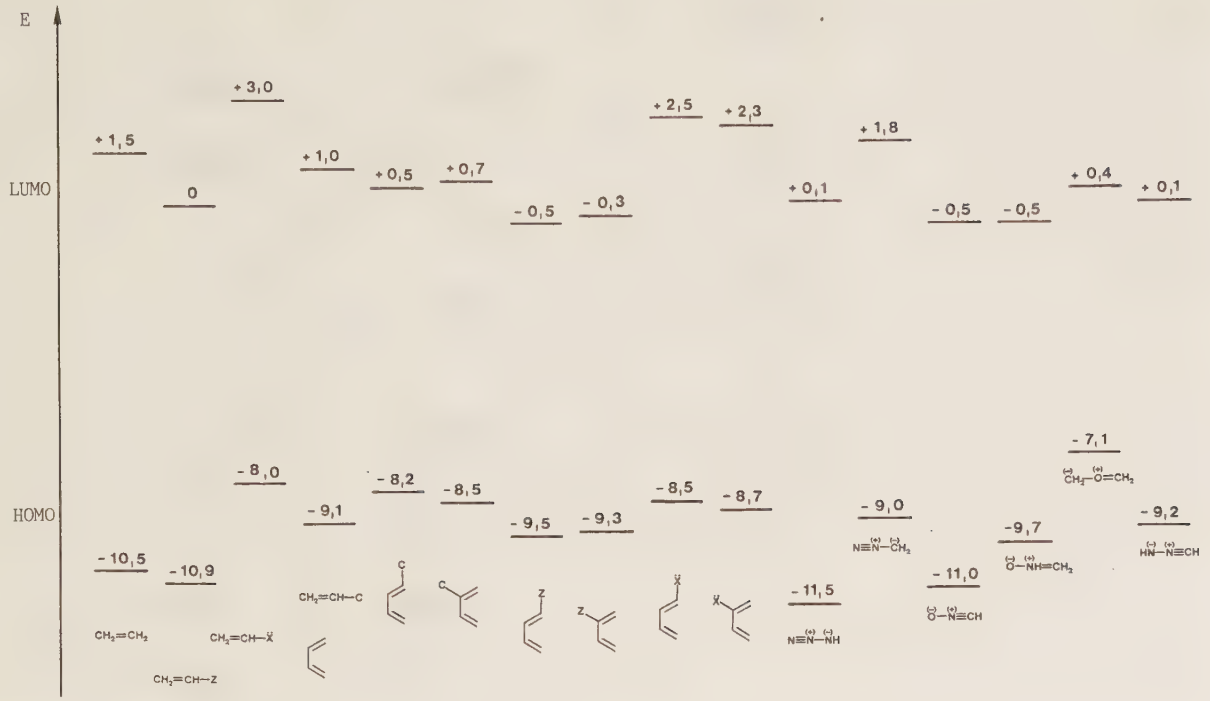
6) K.N. Houk, J. Sims, R.E. Duke, R.W. Strozier und J.K. George, J. Am. Chem. Soc. 95, 7287 (1973)

7) K.N. Houk, J. Sims, C.R. Watts und L.J. Luskus, J. Am. Chem. Soc. 95, 7301 (1973)

8) K.N. Houk, Acc. Chem. Res. 8, 1 (1975)

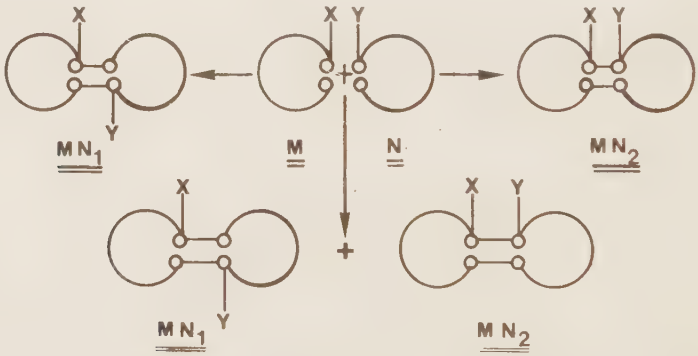
8a) K.N. Houk und K. Yamaguchi, in A. Padwa (Hrsg.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Vol. 2, S. 407, Wiley New York, 1984

Abbildung 3 Beeinflussung der Lage der Grenzorbitale von Alkenen, Dienen und 1,3-Dipolen durch unterschiedliche Substituenten[6)]



Die Größe der Energiedifferenz der dominierenden Wechselwirkung (vgl. Abb. 2) ist ein Maß für die Reaktionsgeschwindigkeit einer Cycloaddition, d.h. übersteigt die HOMO-LUMO-Trennung einen für jede Reaktion charakteristischen Wert, so unterbleibt eine Umsetzung.
Es ist also im Falle geeignet liegender Grenzorbitale möglich, eine Reaktion vorherzusagen ohne allerdings Aussagen über das Auftreten von isomeren Produkten machen zu können.
Schematisch betrachtet können bei umsymmetrischen Addenden Isomere gebildet werden:

Schema 3



gleiches Verhältnis $\underline{\underline{MN_1}} = \underline{\underline{MN_2}}$: nicht regioselektiv

verschiedenes Verhältnis $\underline{\underline{MN_1}} \neq \underline{\underline{MN_2}}$: regioselektiv

Eine Cycloaddition wird "regiospezifisch" genannt, wenn unsymmetrische Addenden ausschließlich ein Positionsisomeres ($\underline{\underline{MN_1}}$ oder $\underline{\underline{MN_2}}$) bilden. Verläuft die Umsetzung unter Bildung beider Isomere, so ist sie "regioselektiv" wenn ein Isomer überwiegt und "nicht regioselektiv" beim Vorliegen der Isomeren im gleichen Verhältnis[9].

9) A. Hassner, J. Org. Chem. 33, 2684 (1968)

Die Vorhersage der Bildung von Isomeren und deren Verhältnis gehört zu den überzeugendsten Erfolgen der FMO-Theorie.

Als wichtigste Einflussgrößen auf die Regiochemie einer Cycloaddition sind die bei der Bildung der Molekülorbitale (MO) durch Linear-Combination of Atomic Orbitals-Molecular Orbitals (LCAO-MO - Methode) resultierenden Atomorbitalkoeffizienten $c_{i,j}$ zu nennen. Die Größe des jeweiligen Koeffizienten des betrachteten Zentrums gibt an, welchen Beitrag jedes AO zur Bildung eines gemeinsamen MO's leistet. D.h. je größer der numerische Wert von $c_{i,j}$, um so größer der Anteil des betrachteten Zentrums an der Molekülorbitalbildung.

Wiederum waren es Houk und Mitarbeiter[6-8], die durch CNDO/2-Rechnungen allgemein die Größen der Atomkoeffizienten ermitteln konnten.
Die folgenden drei Abbildungen 4-6 zeigen, wie sich durch Substitution der Grundsysteme Alken, Dien und 1,3-Dipol die Größe der jeweiligen Atomkoeffizienten ändert.

Abbildung 4 Atomorbitalkoeffizienten charakteristischer Alkene nach Houk[6]

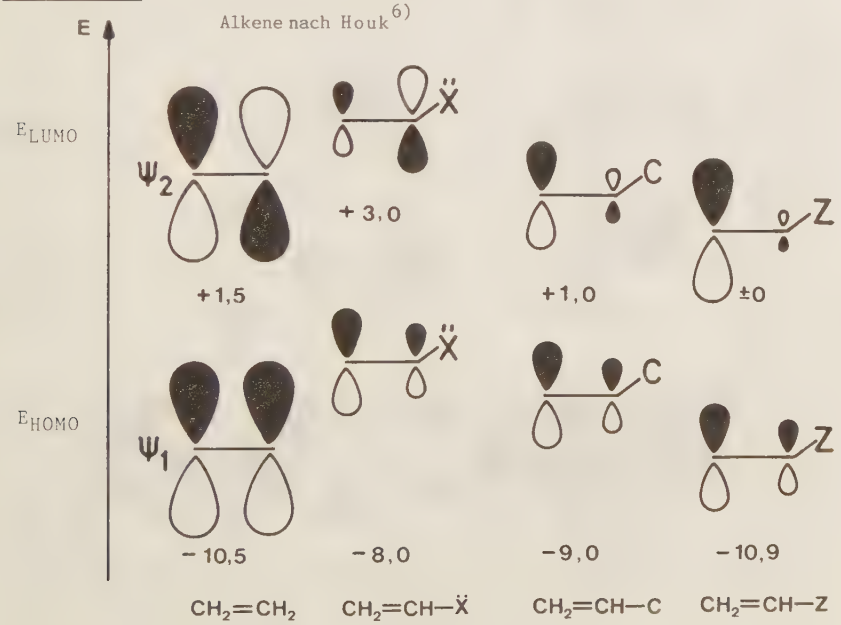


Abbildung 5 Beeinflussung der Atomorbitalkoeffizienten von Dienen durch verschiedene Substituenten[6)]

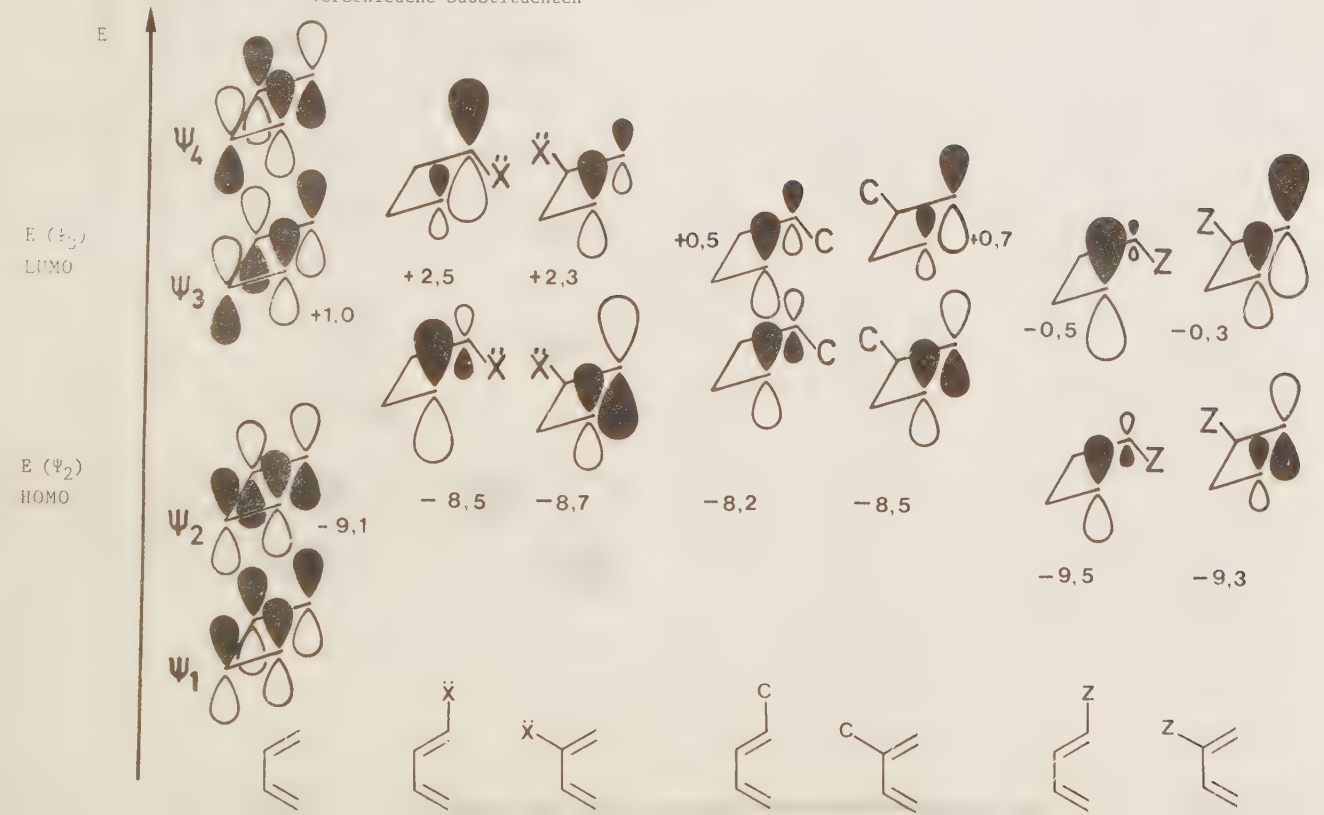
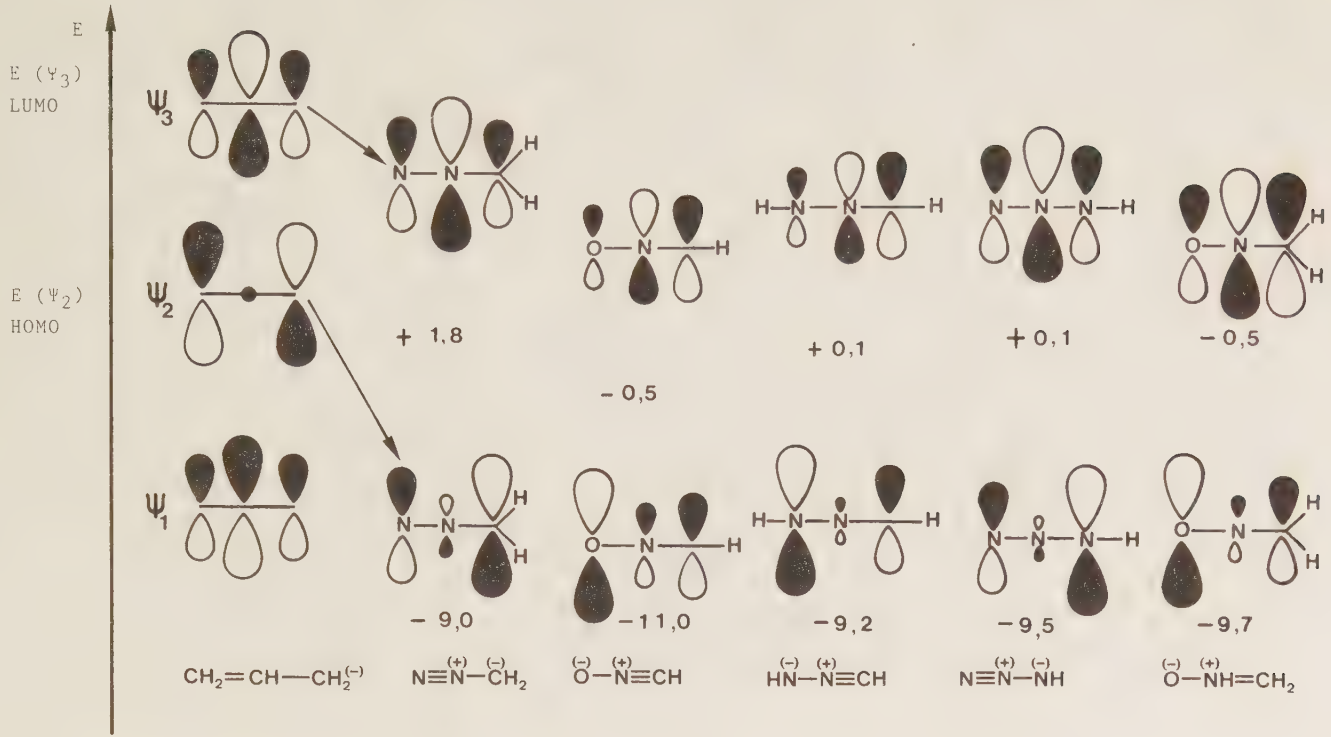


Abbildung 6 Beinflussung der Atomorbitalkoeffizienten von 1,3-Dipolen durch Einbau von Heteroatomen in das Allylanion-System (nach Lit.[7])



Die Variation der Atomorbitalkoeffizienten gehorcht folgenden allgemeinen Prinzipien:

a) Elektronenliefernde Substituenten ($\ddot{X}$ = $-OCH_3$, $-NR_2$, -Hal, etc.):
Am Ort der Bindung des Substituenten tritt im HOMO eine Verringerung des Koeffizienten ein im Vergleich zum unsubstituierten System und im LUMO eine starke Vergrößerung.
Beide Effekte erklären sich aus der "Mischung" von Ethen- und Allylanion-Koeffizienten zum elektronenreichen System.

b) Konjugierte Substituenten (C = -phenyl, -vinyl):
Werden formal zwei Ethenhälften zum Butadien vereinigt, so verringern sich die Koeffizienten des Verknüpfungsatoms sowohl für HOMO als auch LUMO im Vergleich zum Ethen.

c) Elektronenziehende Substituenten (Z = -CN, $-NO_2$, -COR, etc.):
Die inverse Argumentation zum Fall a) erbringt durch "Mischung" von Ethen- und Allylkation-Koeffizienten eine ähnliche Größenverteilung der Koeffizienten wie im Butadien, nur schwächer. Das Bindungs-C-Atom besitzt im HOMO einen geringfügig verringerten Koeffizienten, während im LUMO beide Effekte zusammenfallen: Starke Verkleinerung des Koeffizienten am Bindungsort und starke Vergrößerung für das nicht direkt gebundene Kohlenstoffatom.

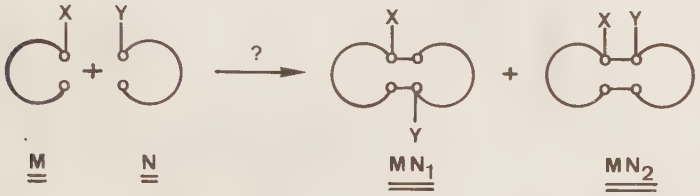
d) Für 1,3-Dipole ergibt sich ein größerer Koeffizient im HOMO am "anionischen" Ende und im LUMO am "neutralen" Ende. Das zentrale Atom besitzt im LUMO den absolut größten Koeffizienten und im HOMO den kleinsten, da das zugrunde liegende Allylsystem dort einen Knoten besitzt.

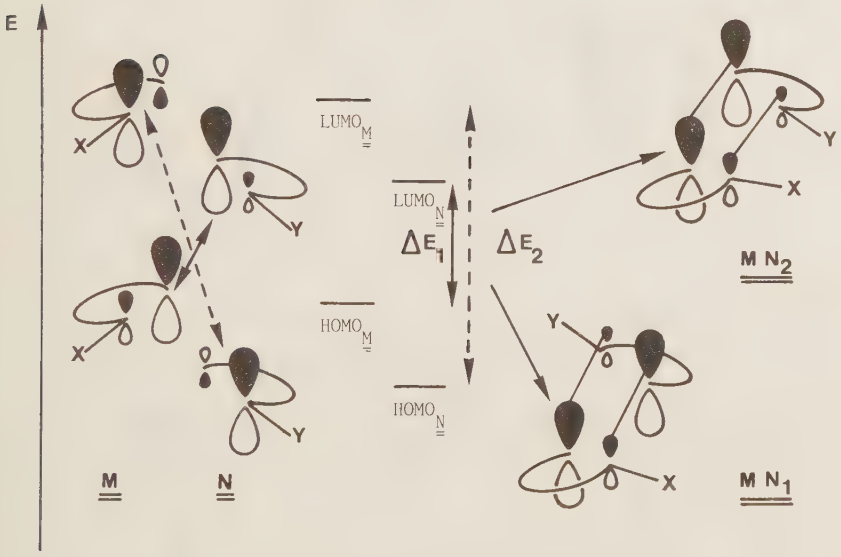
Nachdem sowohl die Grenzorbital-Energien ermittelt und die Größe der Atomorbitalkoeffizienten der Reaktionszentren bestimmt sind, kann die Regiochemie einer Cycloaddition nach folgendem Algorithmus ermitelt werden:

1. Abschätzung der HOMO-LUMO - Differenzen der Reaktionspartner
2. Ermittlung der kleinsten HOMO-LUMO - Differenz, d.h. der dominierenden Wechselwirkung
3. Abschätzung der Größe der Atomorbitalkoeffizienten $c_{i,j}$ der Zentren, die direkt an den Bindungsbildung beteiligt sind

4. Paarung bevorzugt der Koeffizienten, die vergleichbare Größe aufweisen: "groß-groß" und "klein-klein"- Wechselwirkungen werden bevorzugt.

Am allgemeinen Schema der Cycloaddition sei der Ablauf demonstriert:



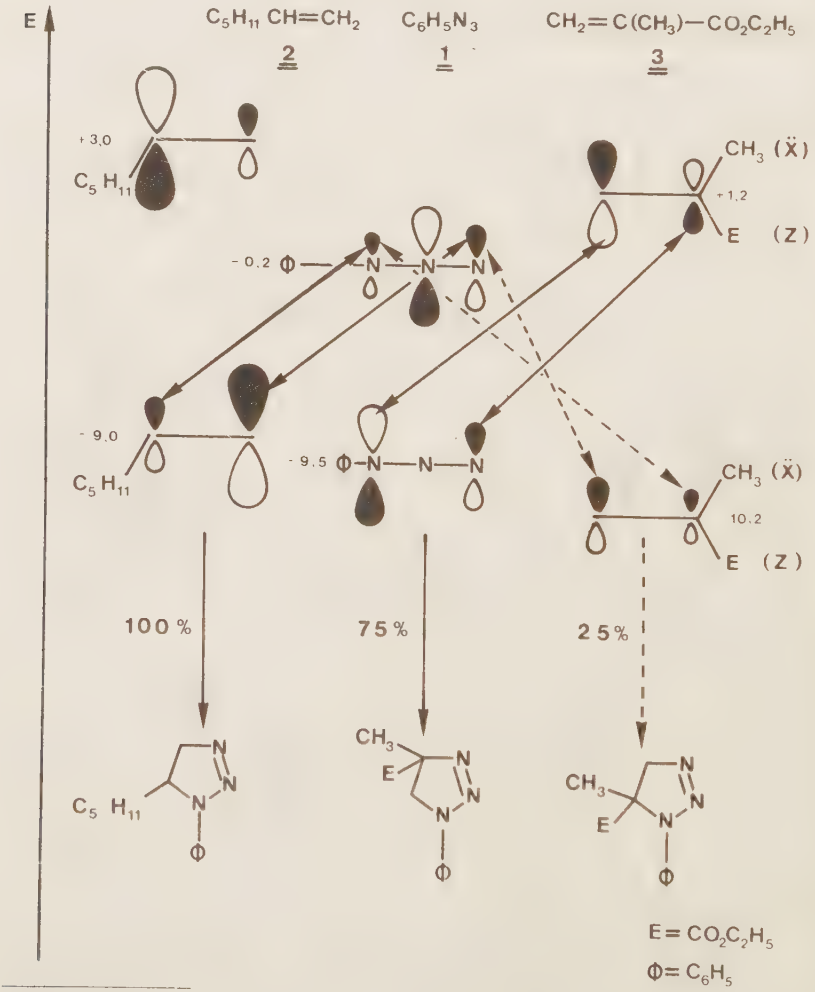


Regel 1 und Regel 2

Regel 2:
Da $\Delta E_2 > \Delta E_1$, ist die Reaktion $HOMO_M$-$LUMO_N$ kontrolliert.

Regel 4:
Paarung der vergleichbaren Koeffizienten bevorzugt Regioisomer MN_2

Die literaturbekannten Umsetzungen von Phenylazid (1) mit 1-Hepten (2) bzw. Methacrylsäureethylester (3) veranschaulichen die Möglichkeiten der FMO-Methode nach Fukui eindrucksvoll[10, 11]:



10) R. Huisgen, G. Szeimies und L. Möbius, Chem. Ber. 100, 2494 (1967)

11) R. Huisgen, G. Szeimies und L. Möbius, Chem. Ber. 99, 475 (1966)

Die FMO-Theorie nach Fukui in Verbindung mit den Houk'schen Grenzorbitalenergien und Werten der Atomorbitalkoeffizienten erlaubt nun

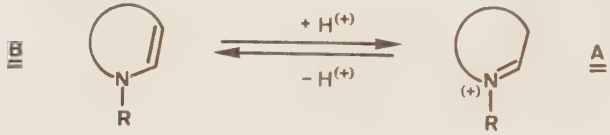
1. die Konzipierung neuer Cycloadditionsreaktionen
2. eine Vorhersage über die Regiochemie der Umsetzung
3. eine Abschätzung der Reaktionsgeschwindigkeit.

In jüngster Zeit wurde von Jorgensen[12] ein interaktives Computerprogramm entwickelt, das auf der Basis eines möglichen Reaktionstyps in der Lage ist, eine gewünschte Edukt - Produkt-Korrelation durchzuführen. Die Ausweitung des CAMEO-Programmes (Computer Assisted Mechanistic Evaluation of Organic Reactions) auf 6-π-Elektronen-Cycloadditionen gestattet es, in simpler Rechnung unbekannte Grenzorbitalenergien zu ermitteln.
Da trotz der notwendigen Vereinfachungen die Ergebnisse überraschend gut mit den experimentell bestätigten Werten übereinstimmen, werden im folgendem alle Orbitalenergiewerte nach CAMEO benutzt und falls möglich mit den Literaturwerten verglichen.
Im Anhang dieser Arbeit wird das Programm genauer beschrieben, der Lösungsalgorithmus vorgestellt und der Rechengang zur Ermittlung der verwendeten Energiedaten erläutert.
Die errechneten Energiedaten werden zur Verdeutlichung der Abschätzung als $E(C)_{HOMO}$ bzw. $E(C)_{LUMO}$ mit C = CAMEO bezeichnet werden.

Ausgehend von der Themenstellung dieser Arbeit werden als "Basis - Olefin" - System substituierte Enaminstrukturen ausgewählt und diese auf ihre Reaktivität in Cycloadditionen untersucht. Die Ausführungen über die allgemeine Theorie der Cycloadditionsreaktionen machen deutlich, daß einige z.T. sehr unterschiedliche Addend-Systeme benutzt werden können:

12) J. Schmidt Burnier und W.L. Jorgensen, J. Org. Chem. 48, 3923 (1983) vgl. Kapitel 10 (Anhang)

Optimal wäre eine Modellverbindung, die mit jeder Enaminstruktur B und jeder "Enaminform" A zur Umsetzung gebracht werden könnte, um einen Vergleich der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten zu ermöglichen und um Rückschlüsse auf die Reaktivität des Enaminsystems zu erhalten.
Theoretisch kann das System aus Iminiumverbindung A und Enamin B als ein System eines elektronenreichen, $\ddot{X}$ - substituierten Olefins (B) und seiner protonierten Form A betrachtet werden:

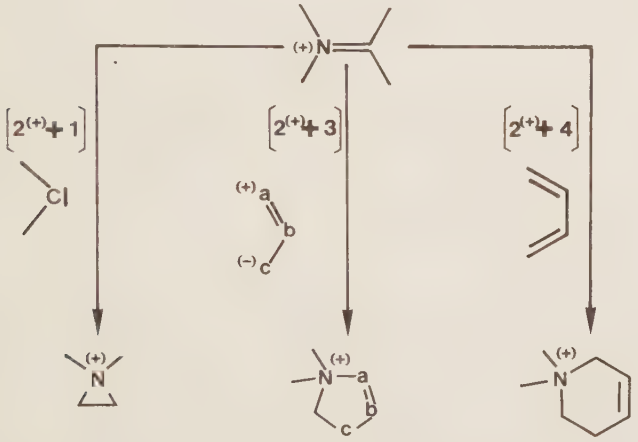


Die Iminiumverbindung A kann hierbei als ein geladenes Hetero-Olefin, d.h. als ein stark elektronenziehendes, Z - substituiertes Alken interpretiert werden. Entsprechend unterscheiden sich beide Spezies gravierend durch die Lage ihrer Grenzorbitale.

Eine genauere Ableitung für die Iminiumstruktur findet sich im folgenden Kapitel.

3 Cycloadditionsreaktionen an Iminiumverbindungen

Cycloadditionsreaktionen an Iminiumverbindungen zählen zwangsläufig zu den polaren Cycloadditionen. Nach Schmidt[13] können solche Reaktionen in Anlehnung an die Huisgen-Terminologie[2] als [$2^{(+)}$+ X]-Reaktionen bezeichnet werden, wobei X die Anzahl der Atome einer neutralen Additionskomponente angibt, die als Ringglieder des Produkts erscheinen:

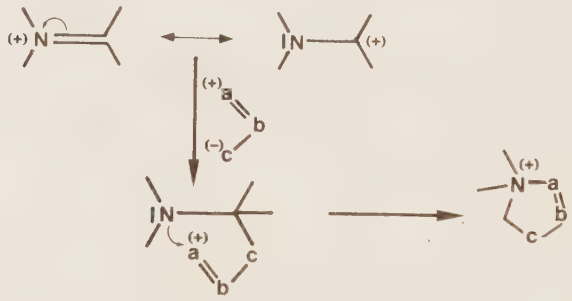


Der Feinmechanismus dieser Umsetzungen bedarf der Erklärung. Neutrale Cycloadditionen verlaufen konzertiert, aber nicht notwendigerweise synchron, d.h. die Ausbildung der zwei neuen σ-Bindungen kann prozentual unterschiedlich weit im Übergangszustand der Reaktion fortgeschritten sein[14]. Im Extremfall erfolgt zuerst die eine, dann die andere Bindungsbildung; es wird also ein dipolarer oder diradikaler Weg beschritten. Für eine derartige Zwei-Stufen-Reaktion existieren nur unter bestimmten Voraussetzungen experimentelle Beweise bei

13) R.R. Schmidt, Angew. Chem. 85, 235 (1973)

14) J. Sauer, Angew. Chem. 79, 76 (1967)

"neutralen Cycloadditionen". Im Falle der Cycloaddition an ionische Verbindungen muß jedoch genau invers argumentiert werden: Sehr wahrscheinlich verlaufen diese Reaktionen generell zweistufig und nur im Ausnahmefall völlig synchron[15]. Natürlich kann ein Lösungsmitteleinfluß festgestellt werden[13]. Manche Autoren beschreiben Cycloadditionen an Iminiumverbindungen deshalb auch als reine nucleophile Addition[16]:



Die reizvolle mechanistische Variante der Carbenaddition als mögliche Konkurrenzreaktion einer 1,3-dipolaren Cycloaddition wird noch genauer besprochen werden.

Um eine Entscheidung herbeiführen zu können, nach welchen Kriterien eine Iminiumstruktur in einer Cycloaddition genügend hohe Reaktionsbereitschaft zeigt, sind die Grenzorbitale bezüglich ihrer Energie und der Größe der Atomorbitalkoeffizienten der $\rangle C{=}\overset{+}{N}\langle$-Gruppierung zu betrachten.

---

15) R.R. Schmidt, Chem. Ber. 103, 3242 (1970)

16) L.L. Muller and J. Hamer, 1,2-Cycloaddition Reactions, S. 32, Interscience Publishers New York, 1967

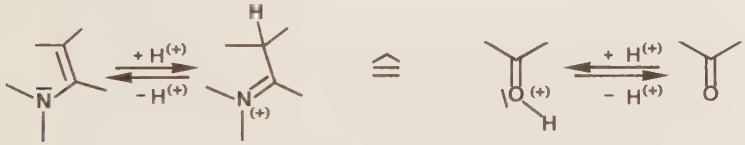
3.1 Elektronische Voraussetzungen für eine Cycloaddition

Da in der Literatur unseres Wissens keine Daten über die Lage der Grenzorbitale von Iminiumverbindungen existieren, folgt hieraus zweierlei:

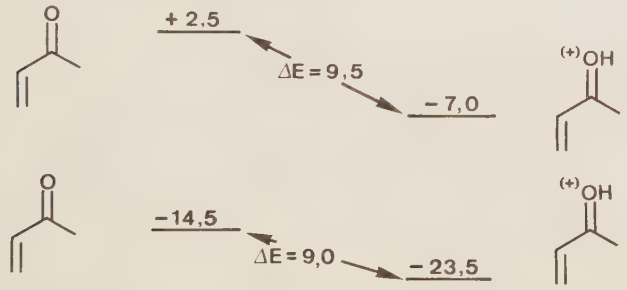
a) Mittels CAMEO kann keine Abschätzung der Grenzorbitalenergien vorgenommen werden, da die Basis des Rechenalgorithmus der Vergleich und die Linearisierung der Ergebnisse experimenteller Daten ist.

b) Somit sind Approximationen notwendig, deren Ergebnisse nur eine grobe Abschätzung darstellen können.

Dazu sei folgender Weg beschritten:
Die Iminiumgruppierung kann formal als geladene, heteroanaloge Carbonylfunktion interpretiert werden; sie ist somit vergleichbar einer protonierten Carbonylgruppe:

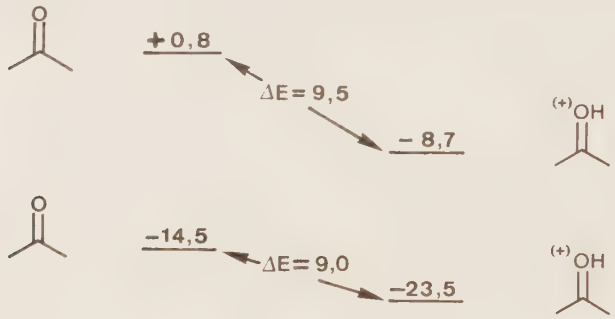


Für Acrolein und seine protonierte Form hat Houk mittels CNDO/2 - Rechnungen die Grenzorbitalenergien und die Atomorbitalkoeffizienten der Carbonylfunktion bestimmt. Da die angestellte Betrachtung nur darauf abzielt, Energiedifferenzen zwischen der protonierten und der unprotonierten Carbonylgruppe zu ermitteln, scheinen die Houk'schen Werte[17] zum Vergleich gut geeignet:



17) K.N. Houk und R.W. Strozier, J. Am. Chem. Soc. 95, 4094 (1973)

Durch die Protonierung wird das Gesamtsystem energetisch weit abgesenkt, wobei HOMO und LUMO jeweils um nahezu den gleichen Betrag ($\Delta E \cong 9$ eV) abnehmen. Wird dieses Ergebnis nun auf das Formaldehydmolekül übertragen, ergibt sich unter Verwendung der Enerdiedifferenzen aus Lit.[17] folgende Verschiebung der Grenzorbitalenergien:



Als letzte Korrektur ist dann der elektronische Unterschied zwischen N und O noch einzufügen: Hierbei wird deutlich, daß Stickstoff eine geringere Elektronegativität als Sauerstoff besitzt, also die Grenzorbitale höhere Energien aufweisen[12]:

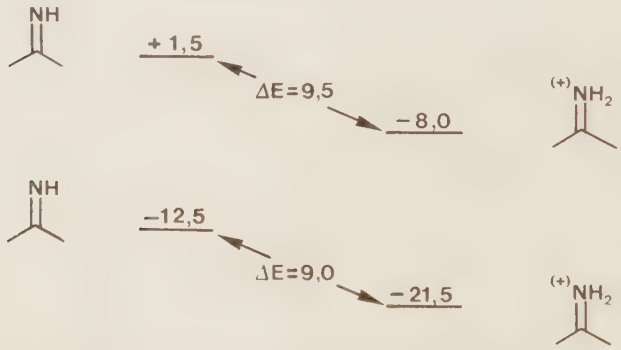
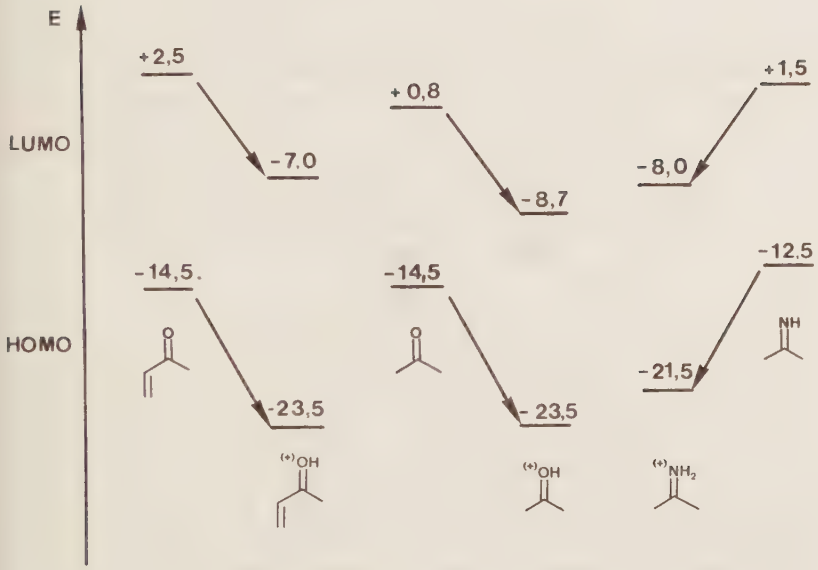


Abbildung 7 faßt das Vorgehen zusammen:

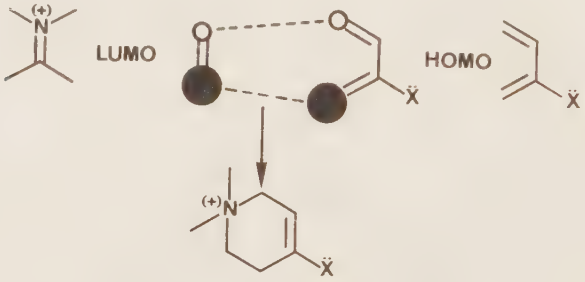
Abbildung 7



Aus diesen Überlegungen folgt, daß für mögliche Cycloadditionsreaktionen an Iminiumverbindungen nur das LUMO eine Rolle spielen kann, da das HOMO extrem weit abgesenkt ist. Halbquantitativ können für das LUMO von Iminiumverbindungen Energiewerte von -8 bis -5 eV erwartet werden[18]. Da nahezu alle 1- oder 2-substituierten Diene geeignete HOMO's besitzen (-9,1 bis -8,5 eV; vgl. Abb. 5 S. 14), reagieren solche bevorzugt, die terminal über den größten Koeffizienten verfügen, da das Iminium - C - Atom des LUMO's ebenfalls sehr stark polarisiert ist, also einen großen Koeffizienten besitzt.

18) Ian Fleming, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, S. 163, 188ff, Verlag Chemie, Weiheim 1979

Folglich bieten sich elektronenreiche Diene an, die im Falle einer $\ddot{X}$-Substitution am C-Atom 2 über einen besonders großen Atomkoeffizienten des C-Atoms 1 verfügen. Für Umsetzungen von Iminiumverbindungen im Sinne einer [$2^{(+)} + 4$]-Diels-Alder-Reaktion scheinen somit Isopren oder 2,3-Dimethylbutadien geeignet.
Ein Blick auf die Vorzeichen und Größen der Reaktionsorbitale lehrt, daß vorzugsweise "para-Produkte" zu erwarten sind:



Der Vergleich der HOMO-Energien geeigneter 1,3-dipolarer Substanzen zeigt, daß dieser Reaktionstyp für Iminiumverbindungen nicht sehr erfolgversprechend zu sein scheint, da die zu erwartende $LUMO_{Iminium}$ - $HOMO_{Dipol}$-Trennung relativ groß werden wird.
Diesen theoretischen Überlegungen muß jedoch mit einiger Skepsis begegnet werden, denn

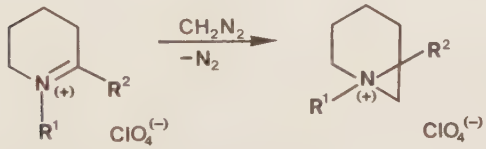
1. läßt die Unkenntnis der genauen Daten der Iminiumverbindungen die Darstellung als reine Approximation erscheinen,
2. ist die Stabilität der Additionsprodukte, die einen limitierenden Einfluß auf die Reaktion besitzen kann, nur durch quantenmechanische Bestimmung der Energiehyperfläche vorhersagbar und
3. sind sterische Effekte, die in Cycloadditionsreaktionen oft genug über die elektronischen Parameter dominieren, nicht erfaßbar, so daß die Entscheidung darüber, ob eine Cycloaddition an Iminiumverbindungen durchführbar sind, letzlich erst durch das Experiment erbracht werden kann.

3.2 Literaturbefunde von Cycloadditionsreaktionen an Iminiumverbindungen

Die Durchsicht der Literatur ergibt folgendes Bild:

a) Es sind relativ wenige Beispiele von Cycloadditionsreaktionen an Iminiumverbindungen bekannt.

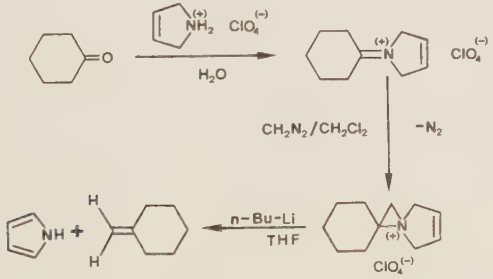
b) Größeres Interesse findet nur die Diazomethan-Addition nach Leonard[19]. Diese Arbeitsgruppe entwickelte auf der Basis einer Vielzahl von Additionsreaktionen an cyclischen Iminiumverbindungen eine gesicherte Chemie der Aziridiniumsynthese:



R_1, R_2 = Alkyl

Die Reaktionen beschränken sich aber auf Alkyl-substituierte Iminiumverbindungen, so daß über den Einfluß anderer Substituenten keine Informationen vorliegen.

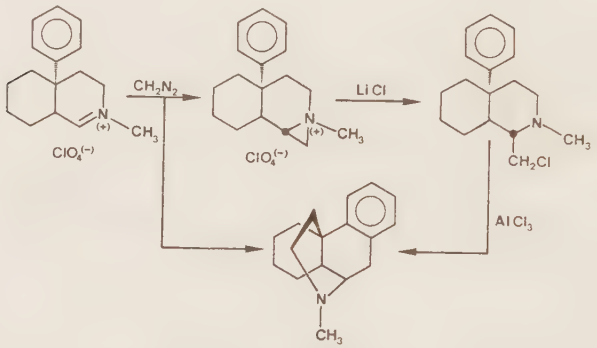
Verwendung findet das Syntheseprinzip Leonards in der Umwandlung von Carbonylgruppen in exo-Methylengruppen[20]:



19) D.R. Crist und N.J. Leonard, Angew. Chem. 81, 953 (1969)

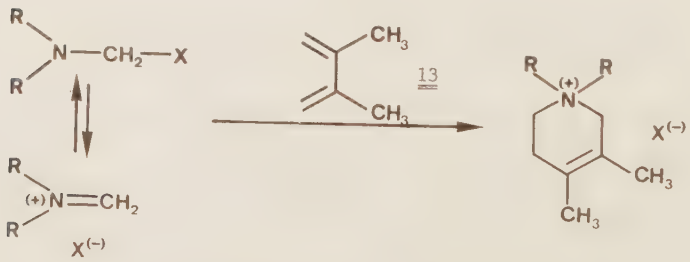
20) Y. Hata und M. Watanabe, J. Am. Chem. Soc. 95, 8450 (1973)

Auch auf dem Gebiet der Naturstoffsynthese findet sich eine interessante Anwendung der Leonard-Methode[21]:



In Aceton erfolgt als Konkurrenzreaktion zur Aziridiniumsynthese die Bildung des Morphinanderivates direkt (30% Ausbeute).

c) Auf Grund der elektronischen Verhältnisse kann die Iminiumgruppierung in die Klasse der elektronenarmen Dienophile eingeordnet werden. Somit sollten im Sinne einer "normalen Diels-Alder-Reaktion" $[2^{(+)} + 4]$-Cycloadditionen möglich sein (vgl. Kap. 3.1). Bekannt sind die Umsetzungen von intermediär erzeugten Iminiumsalzen mit 2,3-Dimethylbutadien (13)[22]:

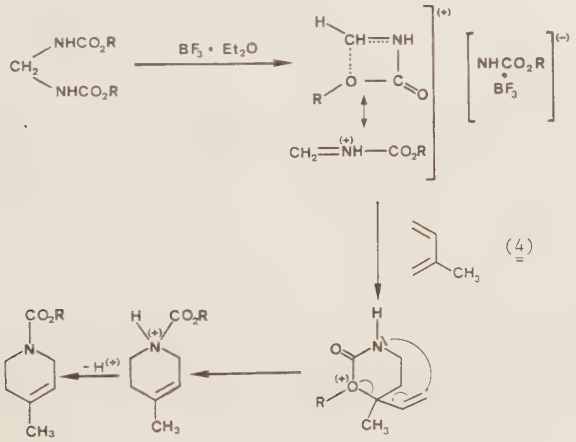


21) D.A. Evans, C.H. Mitch, R.C. Thomas, D.M. Zimmerman und R.L. Robey, J. Am. Chem. Soc. 102, 5956 (1980)

22) H. Böhme, K. Hartke und A. Müller, Chem. Ber. 96, 607 (1963)

Da Böhme ein symmetrisches Dien verwandte, können keine Rückschlüsse auf die Regioselektivität der Reaktion gezogen werden.

d) Die Umsetzungen bisacylierter Aldehydaminale mit Dienen[23] stellen im Grunde ebenfalls die [$2^{(+)} + 4$] - Addition eines Diens an ein intermediäres Iminiumion dar. Die Autoren[23] beschrieben den Reaktionsablauf folgendermaßen:



Die Isoprenmolekel lagert sich zunächst an das, aus dem Biscarbamidsäureester gebildete Carbenium-Iminium-Oxonium-Ion an unter Bildung eines Oxoniumsalzes. Dieses kann sich in das Ammoniumsalz des N-Ethoxycarbonyl-tetrahydropicolins umlagern und durch Deprotonierung stabilisieren.

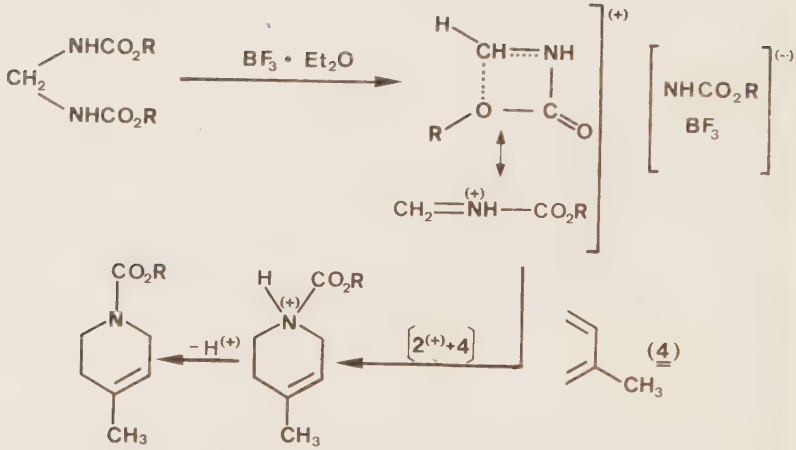
Dieser komplex anmutende Reaktionsablauf muß sicherlich im Sinne einer Diels-Alder-Reaktion uminterpretiert werden, wie die Reaktionen der in-situ erzeugten N-Carboalkoxyiminiumverbindungen mit verschiedenen Dienen beweisen[24, 25]:

---

23) R. Merten und G. Müller, Angew. Chem. 74, 866 (1962)

24) M Cava, C. Wilkens, D. Dalton und K. Bessho, J. Org. Chem. 30, 3772 (1965)

25) H.O. Huismann, Angew. Chem. 83, 511 (1971)



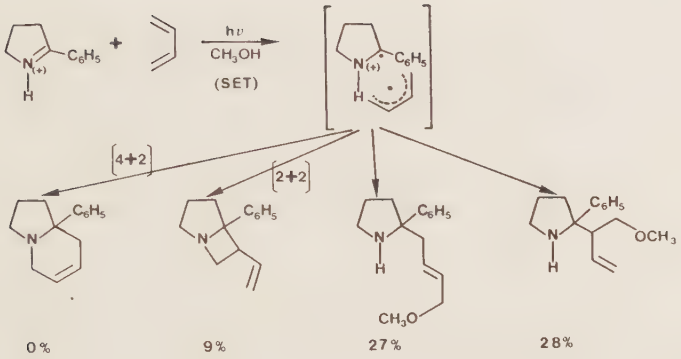
Mertens und Müller konnten ausschließen, daß das isomere 3-Methyl-Produkt gebildet wurde; ebensolches gilt für eine Vielzahl analoger Reaktionen[23]. Diese regiospezifische Addition überrascht nicht, wenn die Umsetzungen unter Anwendung der Grenzorbitaltheorie erklärt werden (vgl. S. 26).

e) Eine neuere Reaktion sei hier mit aufgeführt, da der zugrunde liegende Reaktionsmechanismus ebenfalls auch für Diels-Alder-Reaktionen Anwendung findet[26].
Mariano[27] konnte anhand von photochemischen Reaktionen cyclischer Iminiumverbindungen einen SET (Single Electron Transfer) - Mechanismus nahelegen, der eine neue Synthesemethode für heterocyclische Systeme ausgehend von Iminiumverbindungen darstellt:

---

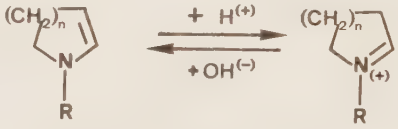
26) W. Kaim, Nachr. Chem. Tech. Lab. 32, 436 (1984)

27) P.S. Mariano, Acc. Chem. Res. 16, 130 (1983)

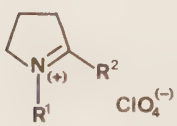

hν
CH3OH
(SET)
[4+2]
[2+2]
0 %
9 %
27 %
28 %

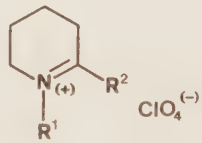
3.3 Versuche der Cycloadditionsreaktionen an Iminium-verbindungen

Im Rahmen der Fragestellung dieser Arbeit liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Verwendung cyclischer Enamine und deren protonierter Form, den Iminiumsalzen:



Somit bieten sich als mögliche Modellsubstanzen folgende Verbindungen in Form ihrer Perchlorate an:





5a : $R_1 = R_2 = CH_3$

6a : $R_1 = CH_3$, $R_2 = C_6H_5$

7a : $R_1 = R_2 = CH_3$

8a : $R_1 = CH_3$, $R_2 = C_6H_5$

Als Testsubstanz für alle Umsetzungen wurde 1-Methyl-2-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (8a) ausgewählt, da die alkylsubstituierten Derivate (Analoge zu 7a) bereits eingehend von Leonard und Mitarbeitern untersucht worden sind[16, 19].

5a - 8a wurden nach Literaturvorschriften dargestellt[28, 29].

---

28) S.R. Sandler und W. Karo, Organic Functional Group Preparation Vol. II, S. 95, Academic Press, New York, 1971

29) R. Lukes und O. Grossmann, Collect. Czech. Chem. Commun. 8, 531 (1936)

3.3.1 Cycloadditionsreaktionen mit Diazomethan

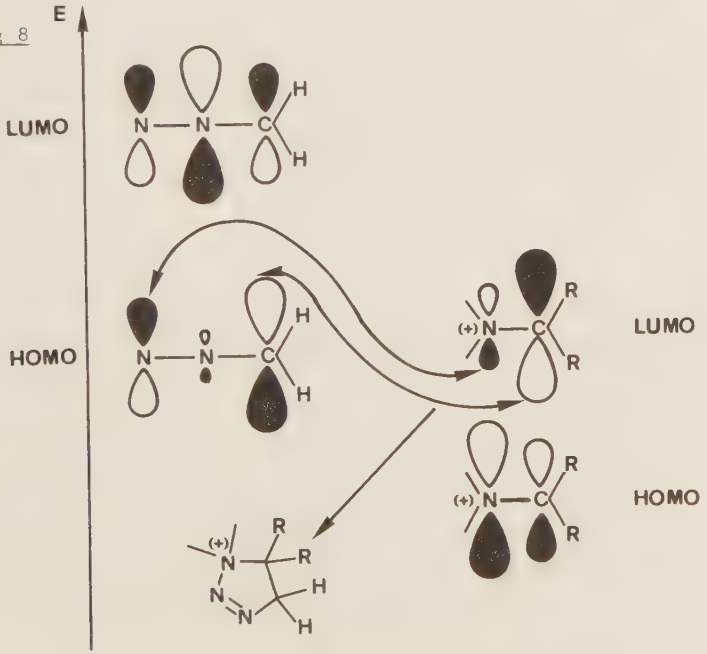
Diazomethan (9) stellt einen 1,3-Dipol vom Propargyl - Allenyl - Typ dar:

(9)

Nach der Sustmann'schen Klassifizierung der Cycloadditionen kann dieser Dipol Reaktionen des Typs I (vgl. S. 9) eingehen:
Die Umsetzungen sind $HOMO_{Dipol}$ - $LUMO_{Iminium}$ kontrolliert[30, 31].

Die FMO - Betrachtung der Umsetzung von Diazomethan mit Iminiumverbindungen zeigt Abbildung 8:

Abbildung 8



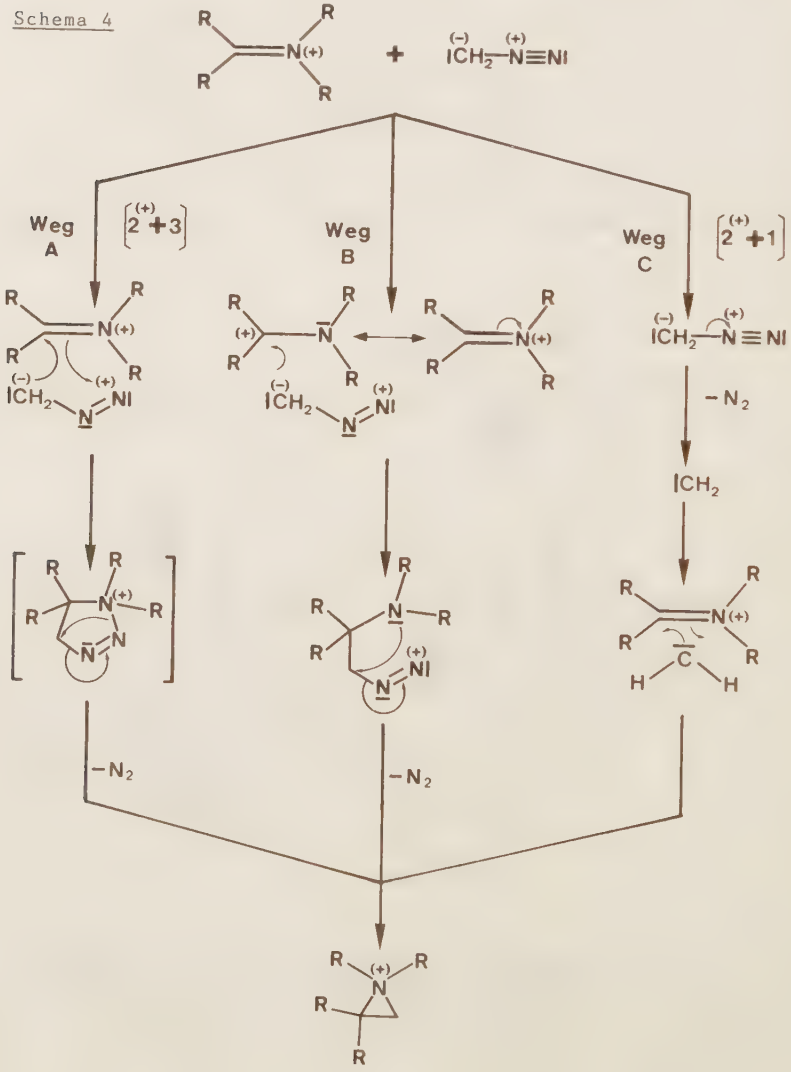
30) R. Sustmann, E. Wenning und R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1977, 877

31) J. Geittner und R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1977, 881

Es werden regioselektiv quartäre 1,2,3-Triazoliniumverbindungen gebildet, die unter spontaner Stickstoffeliminierung die isolierbaren Aziridinium-derivate ergeben (Weg A).

Der Feinmechanismus der Umsetzung ist jedoch noch nicht endgültig geklärt und wird unterschiedlich beschrieben:

Schema 4



Der synchrone $[2^{(+)}+3]$ - Additionsmechanismus (Weg A) ist generell erlaubt, aber auf Grund der Ladung im Iminiumsystem wenig wahrscheinlich. Alternativ kann die Reaktion über die Addition von intermediär erzeugtem Methylencarben formuliert werden.
Die Diskussion dieses Reaktionsweges (Weg C) wird ausführlich im nächsten Kapitel (3.3.2) erfolgen.
Leonard[19] folgt dem Weg B über die intermediäre Ausbildung einer Diazoniumstruktur. Diese Reaktionsbeschreibung dürfte dem tatsächlichen Ablauf am nächsten kommen, da sie die geeignete Modifizierung einer 1,3-dipolaren Cycloaddition an einem ionischen System darstellt.

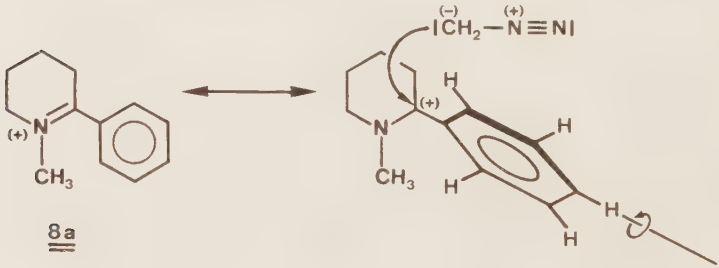
Das Perchlorat 8a ergibt bei der Umsetzung mit einer ca. 2,5-3-fach molaren etherischen Diazomethanlösung[32] außer polymeren Verbindungen kein isolierbares Additionsprodukt. Aus dem tiefbraunen, zähen Rückstand der Ansätze kann durch Anreiben mit Methanol nur Ausgangsmaterial 8a zurückgewonnen werden. Massenspektrometrische Untersuchungen der Reaktionslösungen ergeben keinerlei Hinweis auf das Vorliegen einer $[M^{(+)}+14]$-Verbindung, sondern nur auf das bekannte Fragmentierungsschema von 8a. Ebenfalls negativ verlaufen die Umsetzungen von 6a mit Diazomethan. Um eine eventuelle Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion auszuschließen, werden alle Umsetzungen sowohl in absol. CH_2Cl_2 nach Leonard[33] als auch in absol. Methanol vorgenommen, jedoch mit dem bekannten negativen Ergebnis.
Das Ausbleiben der Reaktion kann nicht auf Grund elektronischer Beeinflussung des Iminiumsystems durch verschiedene Substituenten erklärt werden.
Das LUMO des Iminiumions liegt ungefähr energiegleich zum HOMO des Diazomethans, d.h. es besitzt ideale Voraussetzungen für das Gelingen einer Cycloaddition. Die Alkylsubstituenten des modifizierten Iminiumions 8a bewirken zwar eine Anhebung sowohl des HOMO's als auch des LUMO's, jedoch wirkt der konjugative Effekt der Phenylgruppe der LUMO-Anhebung entgegen, so daß in summa eine nahezu unveränderte Lage des reaktionsbestimmenden LUMO's resultieren sollte.

---

32) L.F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis, Band 1, S. 191ff, Wiley New York, 1967

33) N.J. Leonard, K. Jann, J.V. Paukstelis und C.K. Steinhardt, J. Org. Chem. 28, 1499 (1963)

Aus dem Ersatz der Alkylgruppen, die Leonard[33] ausschließlich in seinem untersuchten System verwandte, gegen den Phenylsubstituenten resultiert für die Cycloadditionen offensichtlich eine zu große Barriere, die nicht überwunden werden kann.
Es ist allgemein bekannt, daß 1,3-dipolare Cycloadditionen sehr empfindlich auf sterische Beanspruchungen reagieren[34, 35].
Es wäre durchaus denkbar, daß sich während der Ausbildung des Übergangszustandes der Phenylsubstituent aus seiner bevorzugt planaren, damit konjugierten Anordnung zur Iminiumgruppierung herausdreht und dadurch zur freien Rotation befähigt wird, die dann den Angriff des Diazomethandipols verhindert:



8a

Vielleicht trägt die besondere Stabilität des ausgebildeten benzylanalogen Carbeniumions auch zum Ausbleiben der Addition bei.
Die erhaltene Befunde gestatten es nicht, die Diazomethanaddition an Iminiumverbindungen als eine generell anwendbare Methode zu betrachten, da sie anscheinend auf die Gruppe der alkylsubstituierten Verbindungen beschränkt ist.

---

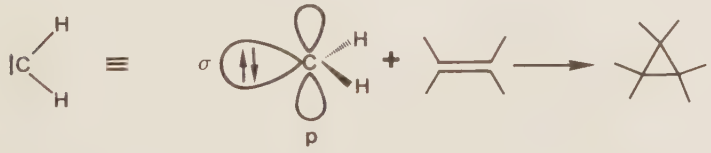
34) G.W. Cowell und A. Ledwith, Quart. Rev. 24, 132 (1970)

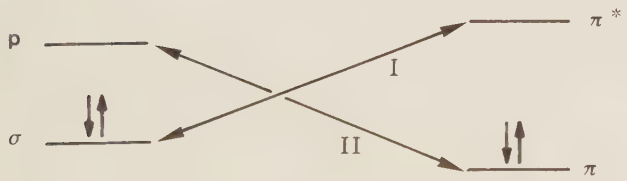
35) R. Huisgen, Neues zur organischen Schwefelchemie, Vortrag im Rahmen der GDCh, gehalten am 30.01.1985 in Düsseldorf

3.3.2 Reaktionen von Iminiumverbindungen mit Carbenen

Die Reaktionen von Iminiumverbindungen mit Diazomethan zu den aliphatisch substituierten Aziridiniumstrukturen ließ sich mechanistisch als 1,3-dipolare Addition zu einem 1,2,3-Triazoliniumderivat mit anschließender Stickstoffeliminierung oder als Carbenaddition interpretieren (vgl. S. 34).
Im folgenden wird der Versuch unternommen, zwischen dem Reaktionsweg A (1,3-dipolare Cycloaddition) und dem Weg C (Carbenaddition) zu unterscheiden.
Die Literatur ist sich darüber einig, daß für den Reaktionsweg A wenig Wahrscheinlichkeit besteht, da in keiner Reaktion die intermediären Additionsprodukte nachweisbar sind[36]; somit sei der Weg C näher beschrieben.
Die Reaktivität von Singulett-Carbenen in Cycloadditionen läßt sich nach der von Schoeller[37] vorgeschlagenen Einteilung verstehen:

Schema 5





36) O.C. Dermer und G.E. Ham, Ethylenimine and other Aziridines, S. 80, Academic Press New York, 1969

37) W.W. Schoeller und U.H. Brinker, Z. Naturforsch. 35b, 475 (1980)

Das Carben hat zwei Möglichkeiten zur Reaktion:

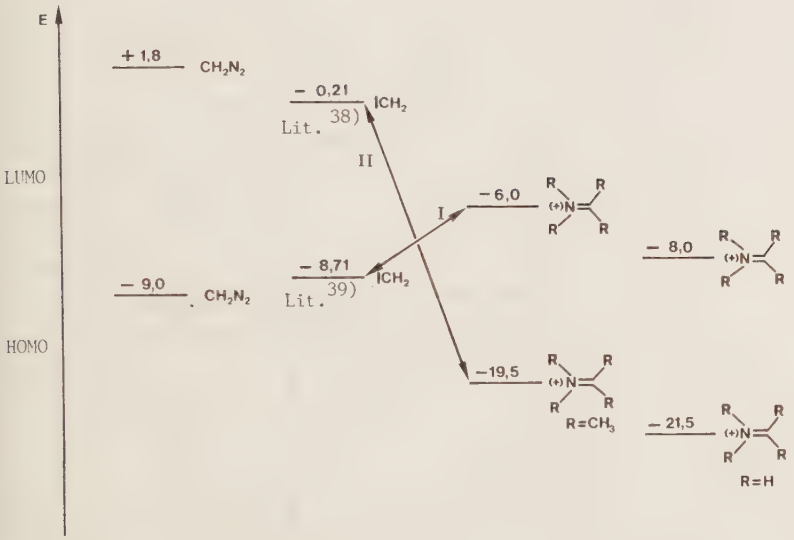
I) Übertragung von Elektronendichte aus dem besetzten σ-Carben-Orbital ins leere π*-Alken-Orbital ($LUMO_{Alken}$). Diese Reaktion stellt einen nucleophilen Angriff des Carbens dar und wird als π*-σ bezeichnet.

II) Übertragung von Elektronendichte aus dem besetzten π-Alken-Orbital ($HOMO_{Alken}$) ins leere p-Carben-Orbital. Diese Reaktion entspricht einer elektrophilen Umsetzung des Carbens und wird als π-p bezeichnet.

Wird nun ein substituiertes Alken verwandt, so verschiebt sich gemäß der FMO-Theorie das HOMO-LUMO-System entsprechend der Beeinflussung durch den Substituenten. Da die Lage der Carbenorbitale davon nicht berührt wird, resultiert entweder eine Erhöhung der Reaktionsbereitschaft in nucleophilen (I) oder in elektrophilen (II) Umsetzungen. So wird bei einer Ẍ-Substitution (z.B. Enamine oder Enolether) des Alkens die π - p -Wechselwirkung deutlich verstärkt, d.h. es resultiert die gut bekannte elektrophile Addition eines Carbens als Elektronenmangelverbindung an elektronenreiche Alkene.
Die Absenkung der Orbitalenergien bei Z-Substitution erklärt dann zwanglos den nucleophilen Charakter der Addition durch Zunahme der π*-σ - Wechselwirkung. Dieser Ansatz verdeutlicht den ambidenten Charakter des Methylencarbens.

Somit wird der Erfolg der Umsetzung mit Iminiumverbindungen ausschließlich davon abhängen, ob das Carben hierfür nucleophil genug ist, also ob die Lage der Grenzorbitale die Reaktion ermöglicht.
Die Abbildung 8 stellt beide Reaktionsmöglichkeiten mit den Begriffen der FMO-Theorie dar.

Abbildung 8



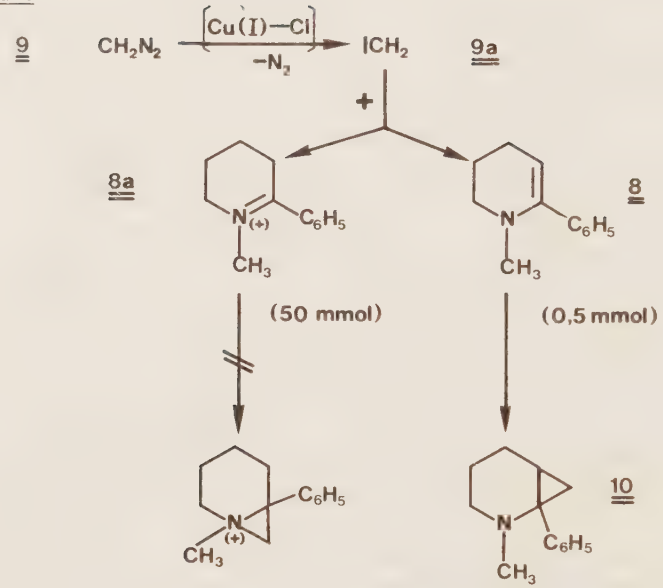
Das Ergebnis der Abbildung 8 überrascht auf den ersten Blick: Die Wechselwirkung I, d.h. die nucleophile π*-σ -Reaktion ist eindeutig vor der Wechselwirkung II, der elektrophilen Reaktion, bevorzugt. Diese Reaktion stellt ein anschauliches Beispiel für den ambidenten Charakter des Methylencarbens dar, so daß der scheinbare Widerspruch der Reaktion der elektrophilen Elektronenmangelverbindung mit einer elektronenarmen, positiv geladenen Komponente in Wirklichkeit gar kein Widerspruch ist.
Um experimentell entscheiden zu können, ob Methylencarben in der Lage ist, sich an Iminiumverbindungen nucleophil addieren zu können, wird folgender Versuch (s. auch Kap. 4.3.2) durchgeführt:

---

38) P.F. Zittel, G.B. Ellison, S.V. O'Neil, E. Herbst, W.C. Linneberger und W.P. Reinhardt, J. Am. Chem. Soc. 98, 3731 (1976)

39) J.C. Tully, in G.A. Segal (Hrsg.), Modern Theoretical Chemistry, Vol. 7 Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculations Part A, S. 192 Plenum Press New York, 1977

Schema 5



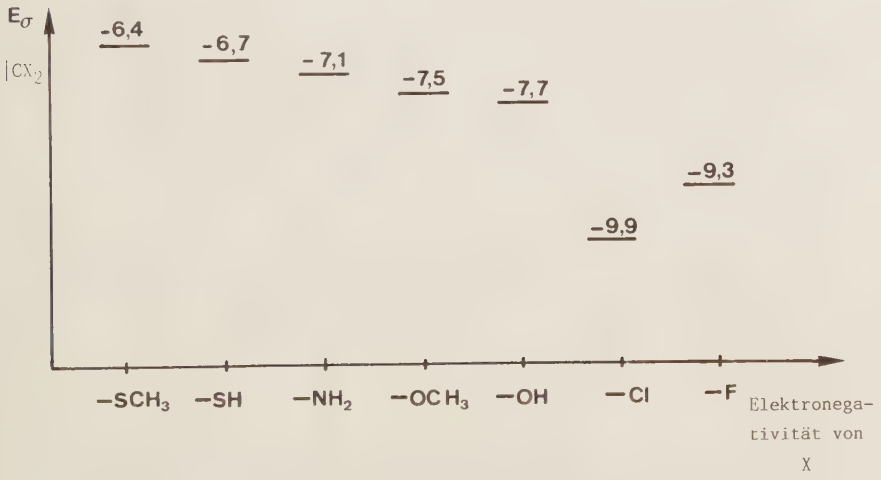
Zu einer Lösung des Enamins 8 und dessen korrespondierendem Perchlorat 8a (im Molverhältnis 1:100) in absol. CH_2Cl_2 wird nach Zusatz katalytischer Mengen Cu(I)-Cl ein ca. 200-fach molarer Überschuß an frisch generiertem Diazomethan in Ether[32] sehr langsam zugesetzt. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen kann davon ausgegangen werden, daß die einzig additionsfähige Komponente in Lösung das katalytisch erzeugte Methylencarben ist[40] (vgl. Schema 5).
Im Reaktionsansatz kann dünnschichtchromatographisch nur eine neue Verbindung detektiert werden, die nach Entfernen des Lösungsmittels, Versetzen des Rückstandes mit Wasser und Ether-Extraktion als freie Base erhalten wird. Mit Perchlorsäure wird das Perchlorat gewonnen, welches mit einer authentischen Probe 10a (Darstellung und spektrale Daten s. Kap. 4.3.2) einen Mischschmelzpunkt ohne Depression ergibt.

---

40) D.L. Muck und E.R. Wilson, J. Org. Chem. 33, 419 (1968)

Es hat also eine ausschließliche Carbenaddition an das Enamin 8 unter Bildung von 2-Methyl-1-phenyl-2-aza-bicyclo[4.1.0]heptan (10) stattgefunden, aber keine Umsetzung mit dem Iminiumsalz 8a. Somit liegt nahe, daß die Bildung der Aziridiniumverbindungen nach Leonard über einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Zweistufenprozeß abläuft, d.h. der Reaktionsweg B aus Schema 4 (S. 34) tatsächlich der wahrscheinlichste ist. Anscheinend ist die Nucleophilie des Carbens 9a nicht ausgeprägt genug, um die Addition an das Iminiumsystem zu bewirken.

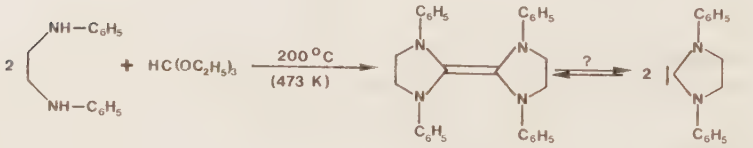
Damit drängt sich zwangsläufig die Frage auf, ob im Gegensatz zum Methylencarben 9a ein ausgeprägt nucleophiles Carben in der Lage wäre, sich an Iminiumverbindungen zu addieren.
Nach Schoeller[41] kann die allgemeine Lage der HOMO's der Carbene $|CX_2$ in Abhängigkeit von der Elektronegativität des Substituenten X angegeben werden:



41) W.W. Schoeller, Tetrahedron Lett. 21, 1505 (1980)

Mit zunehmender Elektronegativität des Substituenten X sinkt das σ-Orbital (HOMO) und die Elektrophilie des Carbens steigt mit zunehmender p-π-Wechselwirkung (II).
"Elektronenreiche Carbene" verfügen über hochliegende HOMO's und neigen somit zu π*-σ-Wechselwirkung (I), d.h. nucleophiler Reaktion.

Dem Arbeitskreis um Wanzlick[42] gelang der einfache Zugang zu tetraaminosubstituierten Ethenen, deren Chemie mit dem Problem der "nucleophilen Carbene" eng verknüpft ist:



11 (*) 11a (*)

Der bekannteste Vertreter dieser Substanzklasse ist Bis[1,3-diphenylimidazolidinyliden-2] (11), von dem Wanzlick annahm, daß es in der Lage wäre, in zwei nucleophile Carbene 11a zu dissoziieren. Es existieren eine Vielzahl von Reaktionen, die formal unter Abspaltung einer Imidazolin-Hälfte verlaufen, allerdings neigt heute die Mehrzahl der Autoren dazu anzunehmen, daß kein freies Carben 11a im Gleichgewicht vorhanden ist, sondern dieses erst im Zuge eines elektrophilen Angriffs generiert wird[43, 44].
Das Schema 6 verdeutlicht das mechanistische Konzept (vgl. folgende S.).

Unabhängig davon, wie der wahre Feinmechanismus lautet, kann das "Wanzlick-Olefin" 11 als Quelle des nucleophilen Carbens 11a angesehen werden[43].

(*): Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird $C_6H_5 = \phi$ gesetzt werden.

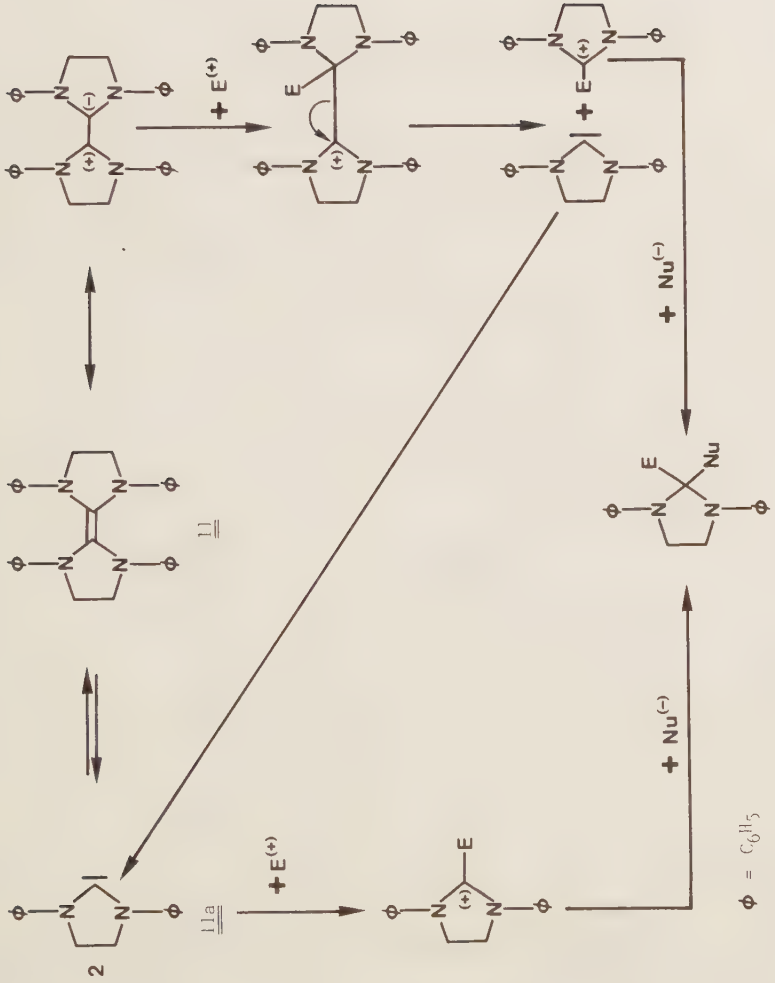
---

42) H.-W. Wanzlick, Angew. Chem. 74, 129 (1962)

43) H. Quast und S. Hünig, Chem. Ber. 99, 2017 (1966)

44) M. Regitz, J. Hocker, W. Schössler, B. Weber und A. Liedhegener, Justus Liebigs Ann. Chem. 748, 1 (1971)

Schema 6

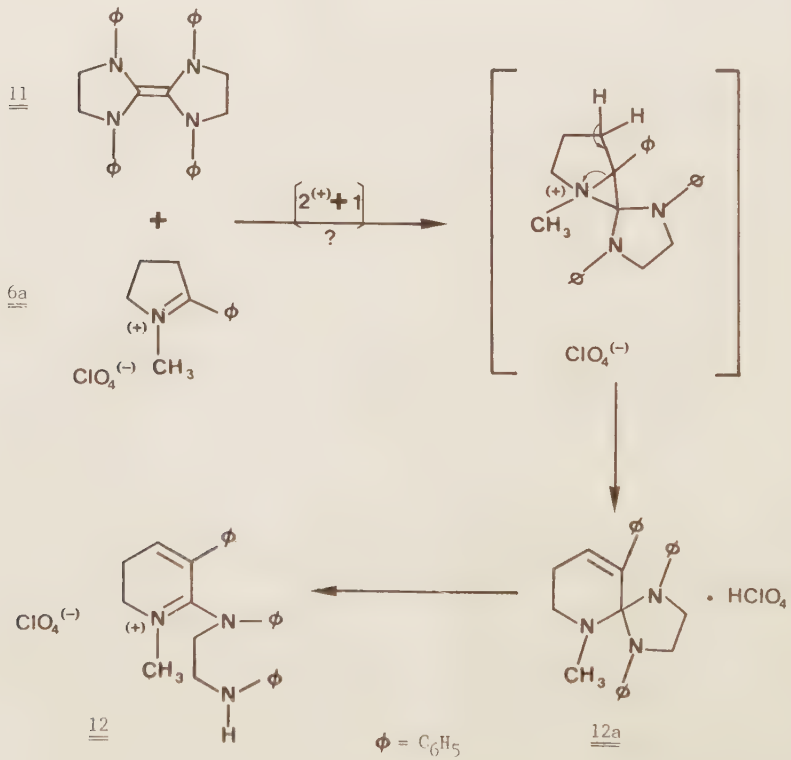


Um die Frage experimentell zu klären, ob ein nucleophiles Carben in der Lage wäre, sich im Unterschied zu Methylencarben an Iminiumverbindungen zu addieren, wird 11 mit dem Perchlorat 6a im Molverhältnis 1:2 zusammengeschmolzen (150 °C). Der erhaltene Feststoff besitzt unerwartete spektrale Eigenschaften:

Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, DMSO-d_6) der Substanz zeigt 16 aromatische und 11 aliphatische Wasserstoffatome, sowie ein mit D_2O austauschbares Proton.

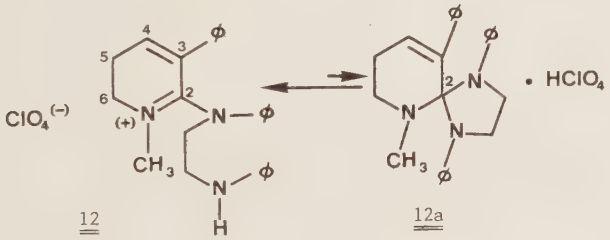
Im IR-Spektrum (KBr gegen KBr) fällt die intensive NH-Valenzschwingung bei 3400 cm^{-1} auf. Die Elementaranalyse bestätigt das schwache Molekülion M^+ bei m/z 382 für ein Kation der Zusammensetzung $C_{26}H_{28}N_3^+$ mit ClO_4^- als Anion.

Diese Daten sind nicht mit der erhofften Struktur eines [2$^{(+)}$+1]-Adduktes vereinbar, können aber durch die Bildung eines Folgeproduktes erklärt werden:



Durch den primären Carbenangriff oder die elektrophile Reaktion des Iminiumsalzes 6a wird ein gespanntes bicyclisches Spirosystem gebildet, das sich durch eine intramolekulare "quasi-Hofmann-Eliminierung" unter Ringerweiterung stabilisiert und in das ringoffene 1-Azoniabutadien-System 12 übergeht. Diese Struktur erklärt nicht nur die gelbe Farbe, sondern ebenfalls das Scheitern der Überführung der Substanz mittels Alkali in die freie Base.

^{13}C-NMR-Untersuchungen bestätigen die konjugierte Iminiumstruktur von 12, deuten aber an, daß das spirocyclische Derivat 12a ebenfalls in Lösung präsent ist. Nach längerer Messzeit (DMSO-d_6) treten zusätzliche Zersetzungsprodukte auf, die eine eventuelle Ring-Ketten-Isomerie nicht mehr erkennen lassen.



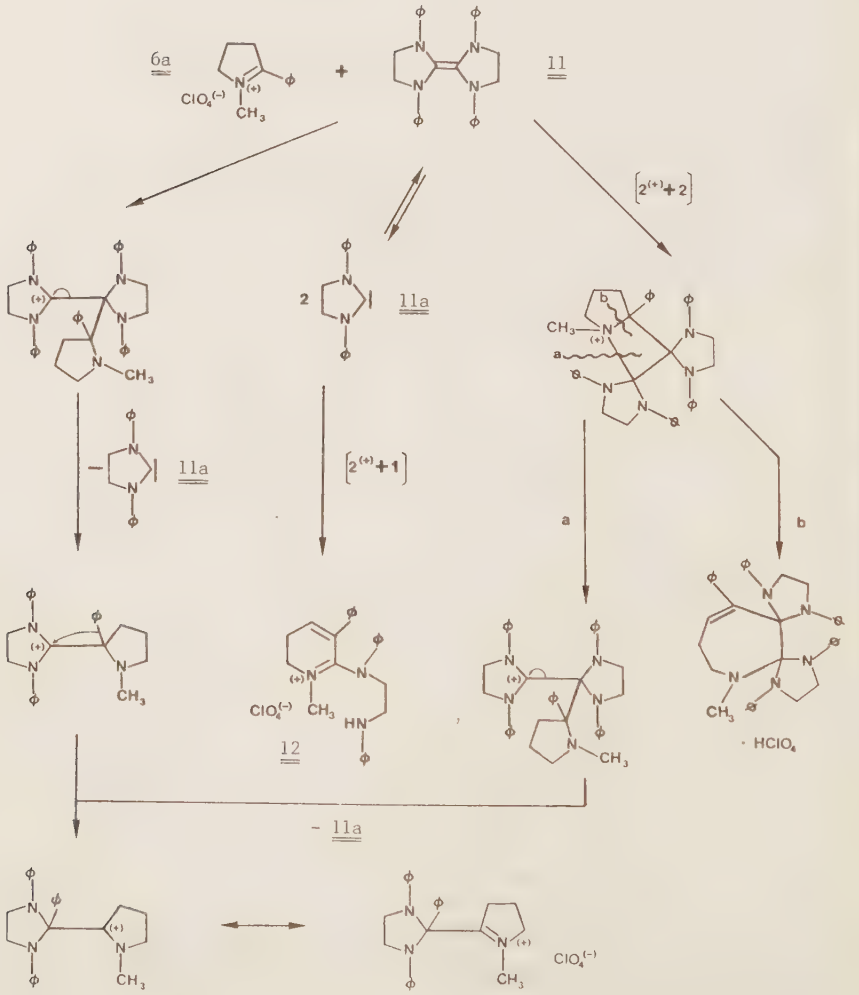
ϕ = C_6H_5 12 12a

Zuordnung der ^{13}C-NMR-Signale (DMSO-d_6, ppm bez. TMS)

C-2	175,21 (s)	C-2	108,37 (s)
C-3	126,04 (s)		
C-4	151,07 (d)		
C-5	24,72 (t)		
C-6	56,86 (t)		
N-CH_3	35,73 (q)		
N-CH_2	56,03 (t)		
NH-CH_2	40,90 (t)		

Das folgende Reaktionsschema verdeutlicht die möglichen Reaktionswege.

Reaktionsalternativen der Umsetzung von 6a mit 11:



Der Vergleich der mechanistischen Alternativen zeigt, daß nur der Weg über ein intermediäres Cyclopropansystem sinnvoll für die Bildung von 12 erscheint. Das alternative Produkt einer $[2^{(+)}+2]$-Addition oder eines "offenkettigen" Weges sind nicht mit den erhaltenen spektralen Daten zu erklären.
Zwanglos hingegen ist die Entstehung von 12 über einen nucleophilen Carbenmechanismus zu verstehen. Um eindeutige Aussagen hierüber zu treffen, sollte erst umfangreicheres Datenmaterial über diese Reaktion geschaffen werden.
In diesem Zusammenhang sei auf eine ähnlich zu interpretierende Reaktion des "Wanzlick-Olefins" verwiesen, die im Kapitel 8.3 ausführlich beschrieben wird.

Zusammengefaßt lauten die Ergebnisse der 1,3-dipolaren Cycloaddition versus Carben-Addition:

1) Es kann weder eine Diazomethan- noch eine Methylencarben-Addition an 2-Phenyl-substituierte Iminiumverbindungen beobachtet werden. Diese Reaktion scheint nach Leonard, den alkylsubstituierten Verbindungen vorbehalten zu sein.
2) Die Carbenaddition an elektrophile Iminiumverbindungen gelingt dagegen mit einem nucleophilen Carben; hierfür konnte experimentell der Beweis erbracht werden.

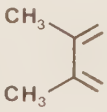
3.3.3 Reaktionen von Iminiumverbindungen mit Dienen

Aus früheren Ausführungen (S. 23 ff.) wird deutlich, daß unabhängig vom Ort und der Art der Substitution eines 1,3-Diensystems (vgl. S. 14, Abb. 5) eine normale Diels-Alder-Reaktion an Iminiumverbindungen als $[2^{(+)}+4]$-Addition möglich ist, da alle Dien-HOMO's Energiewerte um -9 bis -8 eV aufweisen.

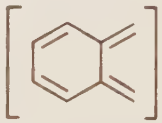
Begünstigt sind die Umsetzungen mit elektronenreichen Dienen auf Grund der besonders großen terminalen Koeffizienten bei $\ddot{X}$-Substitution.

Um für die orientierenden Umsetzungen das Problem der Bildung von Regioisomeren auszuschließen, werden nur symmetrische 1,3-Diene eingesetzt.

Unter diesen Gesichtspunkten findet als Dien Verwendung:



2,3-Dimethylbutadien
(13)



o-Chinodimethan
(14)

3.3.3.1 Umsetzungen mit 2,3-Dimethylbutadien

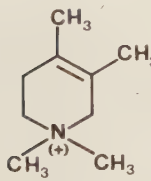
Das für diese Reaktion maßgebliche FMO-Schema findet sich auf Seite 26.

Unter den von Böhme angegebenen Reaktionsbedingungen[22] kann kein Additionsprodukt mit den cyclischen Iminiumverbindungen 5a - 8a nachgewiesen werden. Auch führt die Erhöhung der Reaktionstemperatur nicht zu den gewünschten Produkten.

Das Ausbleiben der Addition kann durch sterische Effekte begründet werden, da die Reaktion im Falle einer exo-Methylengruppierung nach Böhme[22] positiv verläuft. Um diese Behauptung zu überprüfen, wurde ein sterisch anspruchsloses Iminiumsalz mit in die Reaktion einbezogen: N,N-Dimethyl-methyleniminium-chlorid (15) wurde mit 2,3-Dimethylbutadien (13) in absol. CH_2Cl_2 zur Umsetzung gebracht. Der nach mehrmaligem Umfällen aus absol. Acetonitril/Ether erhaltene schwach gelbe, stark hygroskopische Feststoff besitzt andere physikalische und chemische Eigenschaften als das Edukt 15. Der Nachweis von freiem Formaldehyd aus dem Produkt 16 mittels Chromotropsäure bzw. Schiff's Reagenz fällt negativ aus.

Die spektralen Untersuchungen werden durch die starke Hygroskopie der Substanz erschwert; dennoch können bei schneller Arbeitsweise folgende Daten gewonnen werden:

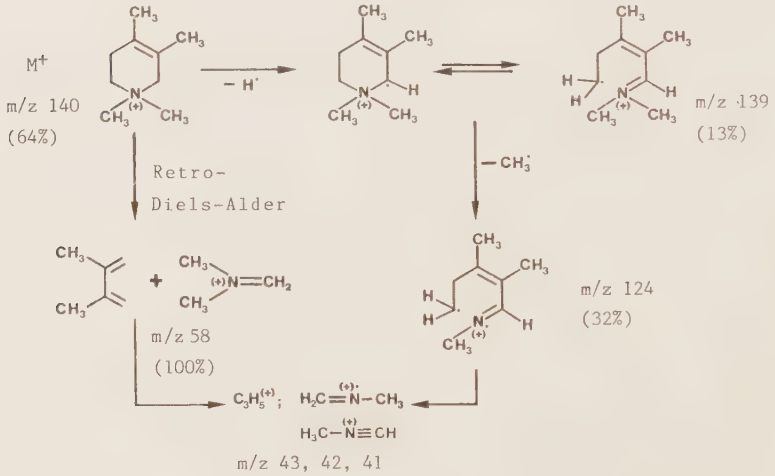
1) IR-Spektroskopie (KBr gegen KBr):
   Fehlen der Iminiumbande von 15 bei 1690 cm^{-1}
2) ^{1}H-NMR-Spektroskopie ($CDCl_3$):



16

Verschiebung δ (ppm)	Signalart	Zuordnung
4,05	breites Singulett	2H
3,79	Triplett	2H
3,48	Singulett	6H
2,64	Triplett	2H
1,74	breites Singulett	6H

Dies ist mit der Struktur eines Cycloadditionsproduktes 16 vereinbar, wobei die endgültige Bestätigung das Massenspektrum liefert:



Als Schlußfolgerung ergibt sich, daß 2,3-Dimethylbutadien keine generell ausnutzbaren Fähigkeiten zu Cycloadditionsreaktionen an Iminiumverbindungen besitzt.
Weiterhin scheinen cyclische Iminiumsalze, ein sterisch anspruchsvoller Additionspartner zu ein.

3.3.3.2 Umsetzungen mit o-Chinodimethan

Die Triebkraft einer [4+2]-Cycloaddition ist nach Huisgen unter anderem in dem Gewinn von σ-Bindungsenergie zu sehen, da 2π-Bindungen des 6π-Systems in 2σ-Bindungen "umgewandelt" werden[45]:

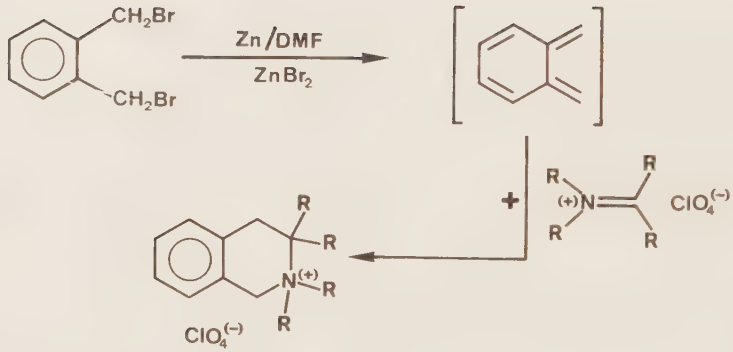
Zusätzliche energetische Begünstigung erfährt die Reaktion im allgemeinen dann, wenn die verbleibende Doppelbindung Teil eines nunmehr aromatischen [4n+2]π-Systems wird.
Diese Argumentation erklärt z.B. die glatte Reaktion von o-Chinodimethan (14) mit Maleinsäureanhydrid[46]:

Bekanntermaßen ist o-Chinodimethan nur als reaktives Intermediat beständig. Deshalb werden die Umsetzungen mit Iminiumverbindungen in-situ unter Anwendung der Methode nach Alder[46] vorgenommen.

o-Xylylendibromid wird in absol. Dimethylformamid (DMF) unter H_2O-Ausschluß und unter Inertgas zusammen mit der Iminiumkomponente (5a - 8a) vorgelegt und analog Lit.[46] bei 0 °C mit der berechneten Menge aktivierten Zinkstaubs versetzt:

---

45) R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 742 (1963)
46) K. Alder und M. Fremery, Tetrahedron 14, 190 (1960)



Die spektroskopischen Untersuchungen der Reaktionsansätze ergaben in keinem Fall Hinweise auf die Bildung eines Cycloadduktes, sondern nur auf die Di- oder Trimeren des o-Chinodimethans. Um sicherzustellen, daß das verwendete System tatsächlich intermediär o-Chinodimethan generiert, wurde in einem Versuch unter Zusatz von Maleinsäureanhydrid tatsächlich das von Alder[46] beschriebene Addukt isoliert.

Somit kann mit Sicherheit die Bildung des chinoiden Systems vorausgesetzt werden; trotzdem tritt keine Addition mit Iminiumverbindungen ein.

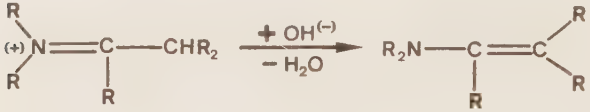
3.4 Ergebnis der Versuche

Iminiumverbindungen sind grundsätzlich elektronisch betrachtet in der Lage, Cycloadditionen einzugehen. Sie verfügen über ein günstig liegendes LUMO und besitzen stark unterschiedlich polarisierte Bindungszentren, die Anlaß zur regioselektiven Addition bieten können.
Trotzdem unterbleibt in der Mehrzahl aller Fälle eine Addition.
Die Reaktion tertiärer Iminium-Derivate scheint stark vom individuellen Charakter (wahrscheinlich besonders in sterischer Hinsicht) der Verbindung geprägt zu sein.
Eine allgemein verwendbare Additionskomponente für Iminiumsysteme existiert scheinbar nicht.
Zurückkehrend zur Ausgangsfragestellung muß festgestellt werden, daß Iminiumverbindungen des Typs $\underline{\underline{A}}$ keine geeigneten Cycloadditionspartner sind.

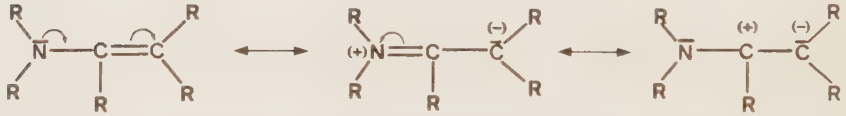
Im folgenden wird das Enaminsystem $\underline{\underline{B}}$ daraufhin untersucht, ob es eventuell ein günstigeres Additionsverhalten aufweist.

4 Cycloadditionsreaktionen an Enaminverbindungen

Aus den Iminiumsalzen mit zum Stickstoffatom β-ständigem Wasserstoffatom lassen sich durch Alkalisieren die zugrunde liegenden Enamine freisetzen und normalerweise in Substanz isolieren:



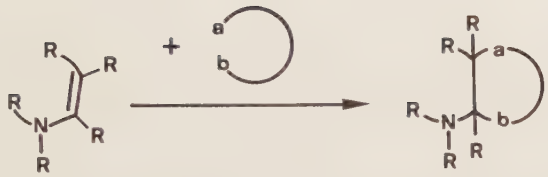
Diese Reaktion macht bereits die wesentlichen Eigenschaften der Enamingruppierung deutlich, nämlich sowohl den nucleophilen Charakter des β-Kohlenstoffatoms als auch die Elektrophilie des α-Kohlenstoffatoms:



Die damit verbundene Polarisierung der Alkendoppelbindung ermöglicht eine Vielzahl von Reaktionen, die über einen entweder nucleophilen oder elektrophilen Mechanismus gedeutet werden[47].
Führt solch eine Reaktion, unabhängig davon ob sie synchron oder stufenweise verläuft, zu einem cyclischen Produkt, so kann sie allgemein folgendermaßen dargestellt werden:

---

47) A.G. Cook, Enamines: Synthesis, Structure and Reactions, Marcel Dekker New York, 1969

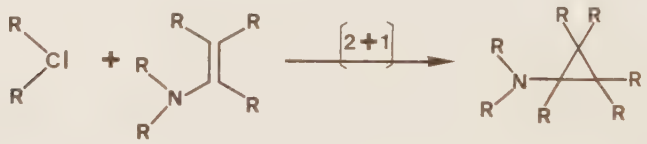


Enaminsysteme sind häufig bereits erfolgreich in Cycloadditionsreaktionen eingesetzt worden; das folgende Kapitel bietet einen kurzen Überblick.

4.1 Literaturübersicht über Cycloadditionsreaktionen an Enaminen

Seit den grundlegenden Arbeiten von Storck[48] haben Enamine großes Interesse ob ihres vielfältigen Synthesepotentials gefunden. Als Folge hiervon ist auch die Zahl der bereits veröffentlichten Cycloadditionsreaktionen an diesem Strukturelement Legion. Um die Literatur systematisch ohne Rücksicht auf den zeitlichen Verlauf aufzuarbeiten, wird an Hand der Huisgen-Terminologie der Cycloadditionen das Gebiet eingeteilt.

a) [2+1] - Cycloadditionen:
Cheletrope Umsetzungen von thermisch[49], katalytisch[40] und photochemisch[50] erzeugten Carbenen führen zu amino-substituierten Cyclopropanderivaten:



Eine elegante Methode stellt die Addition von phasentransfer-erzeugten Carbenoiden an Enaminen dar; so berichtet Graefe[51] für derartige Reaktionen mit Dichlorcarbenen von Ausbeuten bis 95% der Theorie.

---

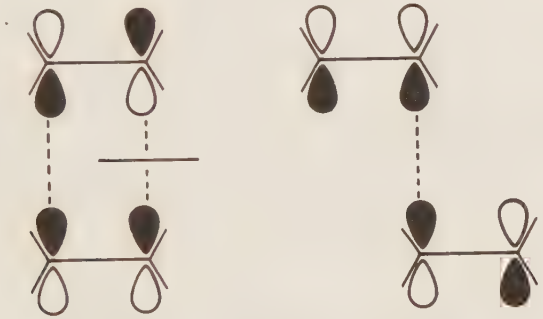
48) G. Stork, R. Terrell und J. Szmuszkovicz, J. Am. Chem. Soc. 76, 2o26 (1954)
49) U.K. Pandit und S.A.G. de Graaf, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1970, 381
50) H.M. Frey, Adv. Photochem. 4, 225 (1966)
51) J. Graefe, Z. Chem. 15, 14 (1975)

b) [2+2] - Cycloadditionen:

Cycloadditionen dieses Typs sind von besonderem theoretischem Interesse, da nach den Woodward-Hoffmann-Auswahlregeln[3] sowohl thermische $[2_s+2_s]$- als auch $[2_a+2_a]$-Prozesse symmetrie-verboten, aber photochemisch symmetrie-erlaubt sind. Häufige Ausnahmen dieses strikten "Verbotes" führten jedoch zu einer Vielzahl inzwischen auch theoretisch wohl verstandenen Reaktionen.

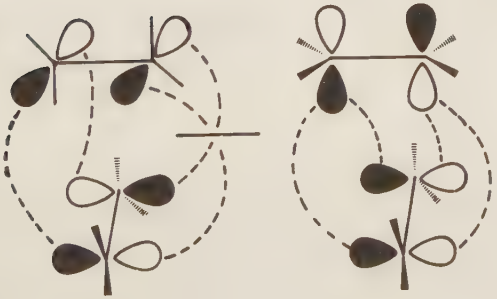
Werden bei diesen Umsetzungen die neuen σ-Bindungen nicht synchron ausgebildet und verläuft die Addition merklich ionisch oder radikalisch, ist die Bildung von Cyclobutanderivaten thermisch möglich:

Schema 7



$[2_s+2_s]$ "Verboten"

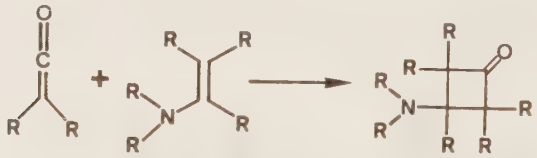
$[1_s+1_s]$ "Erlaubt"



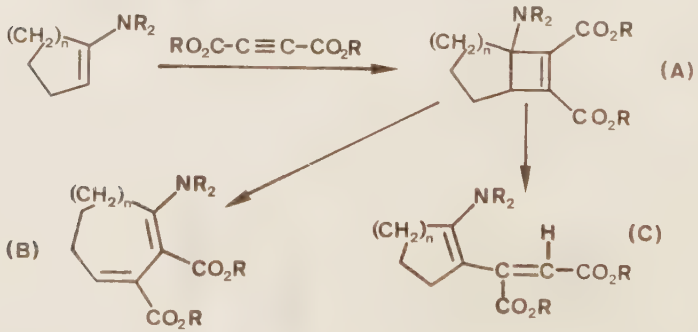
$[2_a+2_a]$ "Verboten"

$[2_s+2_a]$ "Erlaubt"

Schema 7 macht deutlich, daß synchrone [2+2]-Additionen nur dann erlaubt sind, wenn sie mit supra-antara-facialer Stereochemie ablaufen können; allerdings sind gerade diese sterischen Anforderungen schwierig zu realisieren. Ketenderivate scheinen im besonderen Maße befähigt zu sein, als antarafaciale Komponente zu reagieren. Das beweist die Addition an normalerweise suprafacial reagierende Olefine[52] und die symmetrieerlaubte Ketenaddition an Enamine[53,54]:



Analog reagieren elektronenziehend substituierte Acetylenverbindungen mit Enaminen zu Cyclobutenen[55], die bedingt durch die thermische Labilität des gespannten Vierrings häufig Ringöffnung zu um zwei Kohlenstoffatome ringerweiterten oder zu Michael-analogen Produkten erleiden:



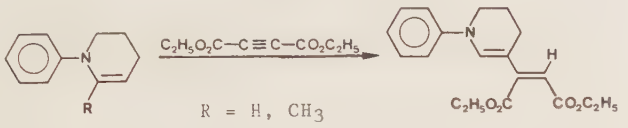
52) R. Huisgen, L.H. Feller und P. Otto, Tetrahedron 1968, 4485

53) R. Gleiter und R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 225 (1969)

54) S. Hünig und H. Hoch, Fortschr. Chem. Forsch. 14, 235 (1970)

55) G.A. Berchthold und G.F. Uhlig, J. Org. Chem. 28, 1459 (1963)

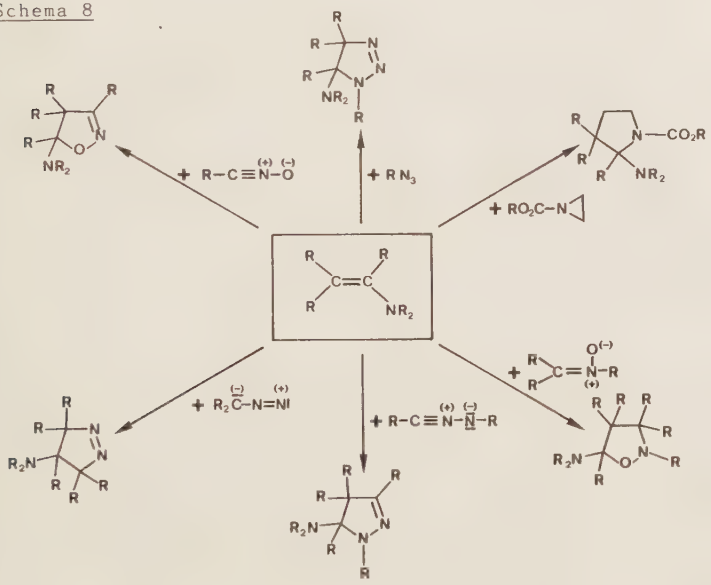
Ergebnisse vom Typ (C) berichten auch Möhrle und Gerloff[56] bzw. Möhrle und Busch[57]:



c) [3+2] - Cycloadditionen:

Eine Vielzahl 1,3-dipolarer Cycloadditionen sind bereits an Enaminen ausgeführt worden[58, 59]; Schema 8 enthält die wichtigsten Typen:

Schema 8



56) J. Gerloff, Dissertation Freie Universität Berlin, 1975

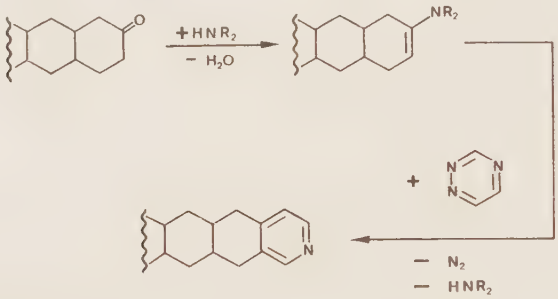
57) M. Busch, Dissertation Universität Düsseldorf, 1979

58) G. Bianchi, C. De Micheli und R. Gandolfi, in Patai (Hrsg.) The Chemistry of Double Bonded Functional Groups, S. 369, Interscience Publishers New York, 1964

59) R. Huisgen, R. Grashey und J. Sauer, in Patai (Hrsg.) The Chemistry of Alkenes, S. 739, Wiley New York, 1964

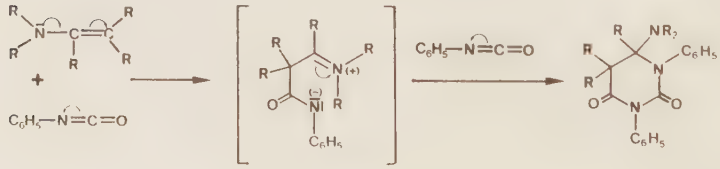
d) [4 +2] - Cycloadditionen:

I) Diels-Alder-Reaktionen an Enaminen gehören zu den bestuntersuchten Cycloadditionsreaktionen und stellen einen bereits vielfach eingeschlagenen Weg zur Anellierung geeignet aktivierter Carbocyclen dar[60, 61]:



Stereochemisch einheitlicher Verlauf und durchweg hohe Ausbeuten machen diesen Schritt zu einer Schlüsselreaktion innerhalb komplizierter Naturstoffsynthesen.
Weiterhin zeigen Arbeiten von Oppolzer[62] die Bedeutung derartiger Umsetzungen für intramolekulare Cyclisierungen auf.

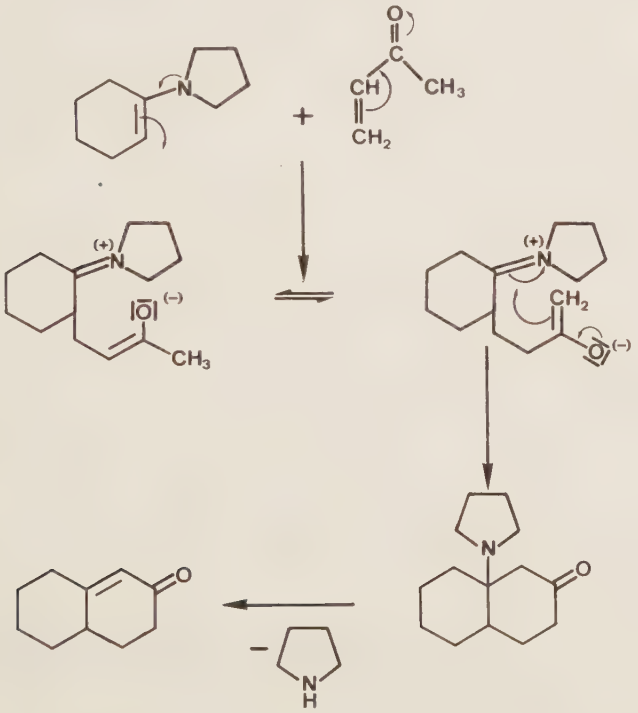
II) Ebenfalls zu sechsgliedrigen Ringsystemen, jedoch nicht im Zuge einer synchronen Reaktion, sondern über 1,4-dipolares Intermediat, führt die Umsetzung von Isocyanaten mit Enaminen[63]:



60) P. Welzel, Nachr. Chem. Tech. Lab. 31, 524 (1983)
61) D.L. Boger und J.S. Panek, J. Org. Chem. 46, 2179 (1981)
62) W. Oppolzer, Angew. Chem. 96, 840 (1984)
63) A.K. Bose und G. Mina, J. Org. Chem. 30, 812 (1965)

e) Nucleophil - Elektrophil - Additionen:

Cycloreaktionen an Enaminsystemen können durch Abfolge einer nucleophilen und elektrophilen Addition bzw. vice versa stattfinden. Sie sind somit als Grenzfall einer polaren Zweistufen-Addition zu verstehen, wie das Beispiel zeigt[64]:



Die Reaktionsabfolge entspricht der Robinson-Anellierung[65].

64) F. Bohlmann und O. Schmidt, Chem. Ber. 97, 1354 (1964)

65) B.P. Mundy, J. Chem. Educ. 50, 110 (1973)

4.2 Elektronische Voraussetzungen für eine Cycloadditionsreaktion an Enaminen

Im Unterschied zur Diskussion des Kapitels 3.1 bedarf es, um die elektronischen Verhältnisse von Enaminen herauszuarbeiten, keinerlei Approximationen, da genügend Datenmaterial für einfache Vertreter dieser Klasse existiert.
Nach Houk [6] werden die Grenzorbitalenergien verschieden alkylsubstituierter Enamine wie folgt angegeben:

Abbildung 9

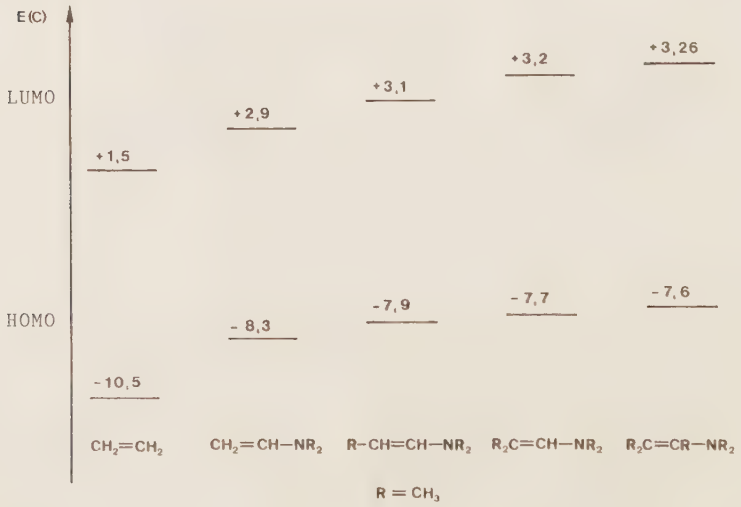
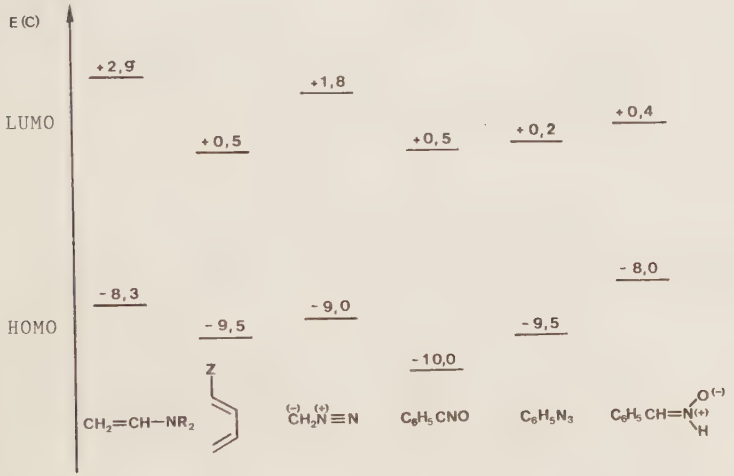


Abbildung 9 lehrt, daß Cycloadditionsreaktionen an Enaminen im Regelfall $HOMO_{Enamin}$ - kontrolliert verlaufen, da das LUMO charakteristisch hoch liegt.

Aus Abbildung 5 (S. 14) folgt unmittelbar, daß [4+2]-Cycloadditionen nur mit Z- bzw. C-substituierten Dienen sinnvoller Weise zu versuchen wären, wobei den desaktivierten Dienen (Z-Substitution) der Vorzug einzuräumen wäre. Enamine sollten also bevorzugt im Sinne einer "Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf" einzusetzen sein[66].

Der Vergleich der Grenzorbitalenergien mit verschiedenen potentiellen Reaktionspartnern liefert folgendes Bild:

Abbildung 10



Hieraus läßt sich allgemein ableiten:

1) Für eine 1,3-dipolare Cycloaddition stehen verschiedene Möglichkeiten zur Wahl. Die Reaktionen sind $LUMO_{Dipol}$ - kontrolliert.
2) Bei Reaktionen mit Diazomethan als 1,3-Dipol sind beide Wechselwirkungen zu berücksichtigen, besonders dann, wenn $\ddot{X}$-substituierte Diazoverbindungen oder Z-substituierte Enamine zur Umsetzung gebracht werden sollen.

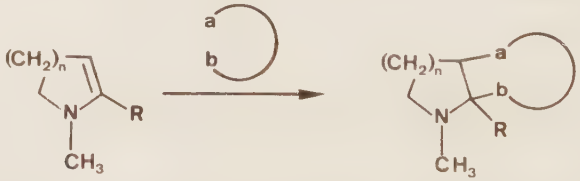
66) W.E. Bachmann und N.C. Deno, J. Am. Chem. Soc. 71, 3062 (1949)

4.3 Auswahl geeigneter Addend-Komponenten für Cycloadditionsreaktionen an Enaminen

Aus den vorstehenden Überlegungen wird deutlich, daß eine Vielzahl von Ringschlußreaktionen mit Enaminen denkbar sind. Im Rahmen der Fragestellung dieser Arbeit geht es jetzt darum, ein Addend-Molekül zu finden, das folgende Eigenschaften aufweisen soll:

a) hohe Reaktionsbereitschaft gegenüber Enaminstrukturen bei möglichst schonenden Bedingungen
b) eindeutiges Reaktionsverhalten, d.h. weitgehend regioselektiver Reaktionsverlauf
c) geringe Abhängigkeit der Reaktionsfähigkeit vom Substitutionsgrad der Alken-Enaminbindung
d) Bildung stabiler Primäraddukte, die eine direkte Strukturermittlung zulassen

Da Reaktionen an cyclischen Enaminen (vgl. Kap. 5.1) nicht literaturbekannt sind, mußten orientierende Voruntersuchungen vorgenommen werden, um anhand der Ergebnisse den optimalen Additionspartner zu ermitteln:

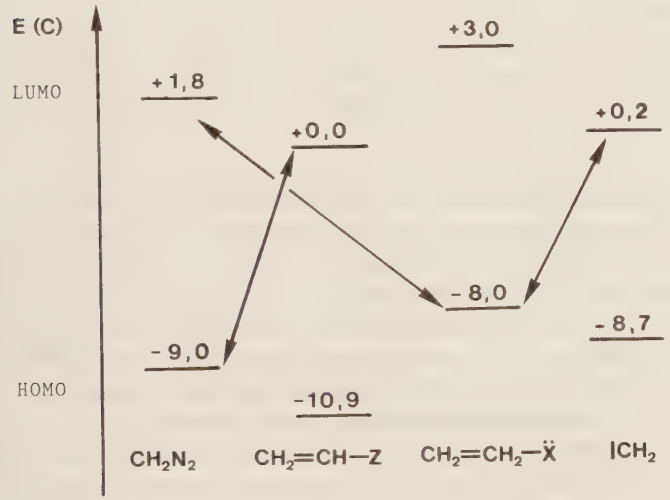


n = 1			n = 2		
R = CH_3	:	5	R = CH_3	:	7
R = C_6H_5	:	6	R = C_6H_5	:	8

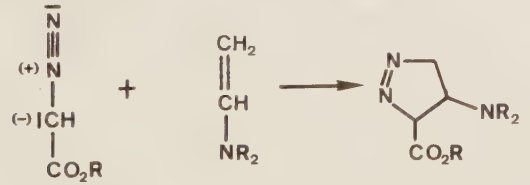
Als Referenzsubstanz wird primär 1-Methyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (8) eingesetzt. Die Ergebnisse werden der Einteilung des Kapitels 4.1 folgend vorgestellt.

4.3.1 [2+1] - Addition: Umsetzungen mit Diazomethan

Diazomethan reagiert bekanntermaßen besonders schnell mit elektronenarmen Olefinen[67], jedoch sehr viel langsamer mit C- oder $\ddot{X}$-substituierten Alkenen. Aus der Lage der Grenzorbitale ergibt sich zwanglos diese Reaktivitätsreihenfolge:



Wird anderseits das LUMO des Diazoalkans durch elektronenziehende Substitution erniedrigt, steigt die Reaktionsbereitschaft mit Enaminen[68]:



67) H. von Pechmann und R. Burkhard, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33, 3594 (1900)

68) F. Piozzi, A. Umani-Ronchi und L. Merlini, Gazz. Chim. Ital. 95, 814 (1965)

Diese beiden Beobachtungen liefern den Schlüssel zur Unterscheidung der beiden Reaktionswege des Diazomethans mit Enaminen:
Die [3+2]-Addition ist generell auf Grund der relativ großen HOMO-LUMO-Trennung ungünstiger als eine [2+1]-Carbenaddition ($\Delta E|_{CH_2} = 8{,}2$ eV im Vergleich zu $\Delta E_{CH_2N_2} = 9{,}8$ eV).
Wird unter Bedingungen gearbeitet, die zur Carben-Bildung aus Diazomethan führen, dominiert zwangsläufig die cheletrope über die 1,3-dipolare Reaktion, da die Addition des elektrophilen Carbens schnell genug verläuft, um der [3+2]-Konkurrenzreaktion den Rang abzulaufen.
In Analogie zur Vorschrift von Muck[40] wird Enamin 8 wie bereits auf S. 40 beschrieben mit etherischer Diazomethan-Lösung und Cu(I)-Cl versetzt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktionslösung nach Rühren über Nacht zeigt neben unumgesetztem 8 ein neues Produkt mit größerem R_f-Wert. Auch erneute Diazomethan- und Katalysatorzugabe zur Reaktionslösung kann das Produkt-Edukt-Verhältnis nur wenig verändern. Die destillative Aufarbeitung des Ansatzes erbrachte keine völlige Trennung der Substanzen, die erst nach Überführung in die Perchlorate und fraktionierter Kristallisation gelang.
2-Methyl-1-phenyl-2-azoniabicyclo[4.1.0]heptan-perchlorat (10a) besitzt die erwartete bicyclische Cyclopropanstruktur:

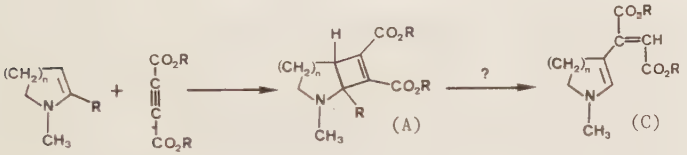
a) IR-Spektrum: Es fehlt die Iminiumvalenzschwingung von 8a (1670 cm^{-1}), dafür tritt die NH^+-Valenzschwingung des tertiären Ammoniumperchlorates breit und strukturlos auf (2920 - 2600 cm^{-1}).

b) Massenspektrum: Der Vergleich der Massenspektren von 8a und 10a zeigt bis auf das um vierzehn Masseneinheiten höhere Molekülion nur geringe Unterschiede.

c) ^{1}H-NMR-Spektrum: Ein austauschbares Wasserstoffatom bei 8,7 ppm ($CDCl_3$) und ein Verhältnis von 5:12 für aromatische zu aliphatische Wasserstoffatomen bestätigen die Struktur für 10a.

4.3.2 [2+2] - Addition: Umsetzungen mit Acetylendicarbonsäurediethylester

Umsetzungen der Enamine 5 - 8 mit Acetylendicarbonsäurediethylester sollten zu folgenden Reaktionsprodukten führen:



Unter den von Berchthold und Uhlig[55] genannten Reaktionsbedingungen (Toluol, 0 °C, N_2-Atmosphäre) lassen sich die eingesetzten Enamine 5 - 8 nicht wie erhofft umsetzen. Im Unterschied zu den Enaminen cyclischer Ketone verläuft die Zugabe des Diesters ohne Temperaturerhöhung und selbst nach einer Reaktionszeit von 24 Std. bei Raumtemperatur ist gaschromatographisch keine Umsetzung feststellbar. Bei Temperaturerhöhung bis zum Sieden des Lösungsmittels tritt mehr oder weniger schnelle Verharzung der Reaktionsansätze ein, verbunden mit der Bildung einer Vielzahl von Produkten, die eine Aufarbeitung unmöglich gestaltet.

4.3.3 [3+2] - Addition: Umsetzungen mit 1,3-Dipolen

Für [3+2] - Cycloadditionsreaktionen sollte nach Durchsicht der Literatur nahezu jeder bekannte 1,3-Dipol grundsätzlich in der Lage sein, mit Enaminen zu reagieren, da ursächlich mit den 1,3-dipolaren Eigenschaften eines Moleküls die Anwesenheit von Heteroatomen verknüpft ist, die dann wiederum relativ tiefliegende LUMO- bzw. HOMO-Grenzorbitale bedingen.

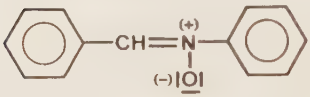
Viele elektronisch gut geeignete Addenden haben jedoch in präparativ-ökonomischer Hinsicht einige Nachteile:

a) Einige Dipole sind nur in-situ umsetzbar, z.B. Azomethinimine, Azomethinnitrile, Carbonylylide und einige Nitriloxide

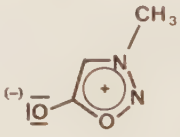
b) Die Vorstufe selbst ist oft nicht so stabil, daß sie längere Zeit gelagert werden könnte

c) Dipole wie Diazoalkane oder Phenylazid sind temperaturempfindlich, potentiell explosiv und z.T. toxikologisch bedenklich.

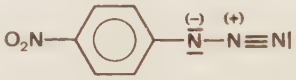
Unter Berücksichtigung dieser Faktoren werden folgende 1,3-Dipole eingesetzt:



1,2-Diphenyl-nitron (17)



N-Methylsydnon (18)



4-Nitrophenylazid (19)

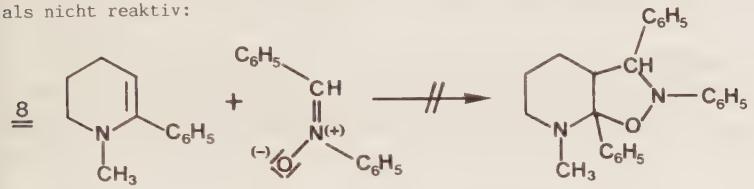
1,2-Diphenyl-nitron (17) wird aus Phenylhydroxylamin[69] und Benzaldehyd dargestellt[70].

---

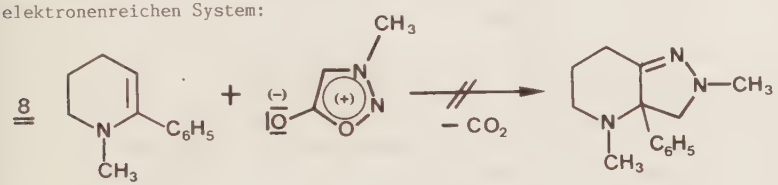
69) O. Kamm, Org. Synth. Coll. Vol. I, S. 445 (1967)

70) O.H. Wheeler und P.H. Gore, J. Am. Chem. Soc. 78, 3363 (1956)

Es erweist sich aber in 1,3-dipolarer Cycloaddition gegenüber 8 als nicht reaktiv:



Ebenso scheitert die Umsetzung von N-Methylsydnon[71] (18) mit dem elektronenreichen System:



Das Ausbleiben der Reaktion kann in Übereinstimmung mit der Literatur gesehen werden, die für die Umsetzungen mit elektronenreichen Alkenen geringe Neigung zur Addition beschreibt[72, 73].

Seit den kinetischen Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Huisgen[10] und Sustmann[74] für die Additionsreaktionen von organischen Aziden an Dipolarophile ist bekannt, daß Enamine die höchste Reaktionsbereitschaft besitzen und bei Variation der Azidkomponente besonders desaktiviert substituierte Aromaten extrem schnelle Umsetzungen erlauben.

Somit erscheint 4-Nitrophenylazid (19) als besonders geeignet, zumal dieses Azid im Unterschied zum Verhalten analoger Verbindungen gefahrlos gehandhabt werden kann. Erst beim Erhitzen über 150 °C hinaus verpufft 19 heftig unter Feuererscheinungen. Dennoch kann es problemlos vor Durchführung der Cycloadditionsreaktionen i. Vak. sublimiert werden.

---

71) D.L. Hammick und D.J. Voaden, J. Chem. Soc. 1961, 3303

72) O. Tsuge, M. Tashiro und Y. Nishihara, Tetrahedron Lett. 1967, 3769

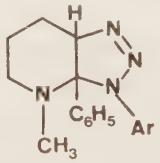
73) H. Gotthard und R. Huisgen, Chem. Ber. 101, 552 (1969)

74) R. Sustmann und H. Trill, Angew. Chem. 84, 887 (1972)

Zur Darstellung größerer Mengen 19 erweist sich die Synthese nach Noelting[75] dem Verfahren von Hodgson[76] weit überlegen.

Äquimolare Mengen Enamin 8 und Azid 19 werden in absol. Ether zusammen bei Raumtemperatur über Nacht gerührt; es scheidet sich beigebraun ein feiner Niederschlag ab, dem nach den durchgeführten spektroskopischen Untersuchungen die Struktur 20 zukommt:

20 (*)



Im ^{1}H-NMR-Spektrum beweist das Auftreten eines für 1,4-disubstituierte Aromaten typischen AA',BB'-Systems und das einem Triplett angenäherte Signal für 1 Wasserstoffatom bei 4,30 ppm (DMSO-d_6) das Vorliegen einer 1:1-Additionsverbindung.

Aussagekräftig und überraschend zugleich ist das erhaltene Massenspektrum von 20:

Das Addukt (m/z 337) zeigt kein Molekülion; die höchste registrierte Masse ist M^+-28: m/z 309; alle registrierten Bruchstücke mit m/z größer 173 treten mit untergeordneten Intensitäten (ca. 1-2%) auf. Der Bereich für m/z kleiner 173 ist identisch mit dem Fragmentierungsschema des Ausgangsenamins 8.

Das Verhalten des Triazolinadduktes ist charakteristisch für die Chemie der 4,5-Dihydro-1,2,3-triazole:

Leichte thermische Abspaltung von N_2 bereits beim Erhitzen der Substanz über ihren Schmelzpunkt hinaus, Bildung von N-substituierten Aziridinen mit daran sich anschließenden Folgereaktionen[77, 11].

Letztere Autoren weisen ausdrücklich darauf hin, daß die Geschwindigkeit der Azidaddition nicht durch Temperaturerhöhung gesteigert werden kann, da sonst der Triazolinzerfall dominiert.

(*): Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird 4-Nitrophenyl = Ar gesetzt

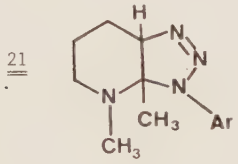
---

75) E. Noelting, E. Grandmougin und O. Michel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 3338 (1892)

76) H.H. Hodgson und W.H.H. Norris, J. Chem. Soc. 1949, 762

77) R. Scheiner, in B.S. Thyagarajan (Hrsg.), Selective Organic Transformations, S. 327, Wiley New York, 1970

Zwangsläufig führen diese Eigenschaften der Addukte zu einigen Komplikationen bei der Strukturaufklärung:
Häufig ist es nicht möglich, die Produkte durch Rekristallisation zu reinigen; diese können nur unzersetzt umgefällt werden, oft genug unter hohen Ausbeuteverlusten. Ebenfalls ist die Stabilität in Lösung relativ gering, was ^{13}C-NMR-Untersuchungen nur im Ausnahmefall zuläßt.

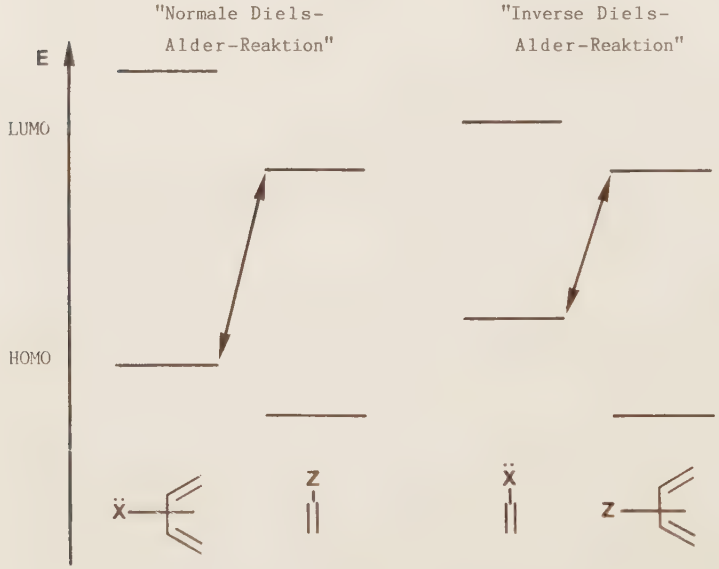


21

Analog liefert das 2-Methyl-enamin 5 in glatter Reaktion das Addukt 21.

4.3.4 [4+2] - Addition: Umsetzungen mit Dienen

Elektronenreiche Alkene reagieren vorzugsweise mit elektronenarmen Dienen in Umkehrung der Alder-Regel[78]. Diese "inversen Diels-Alder-Reaktionen" [66] entsprechen dem Schema der $[2\pi_s+4\pi_s]$-Cycloaddition und sind nach Woodward-Hoffmann symmetrie-erlaubt. Dieser Typ der Diels-Alder-Reaktion wird durch tiefliegende LUMO's der Diene und energiereiche HOMO's der Dienophile charakterisiert:



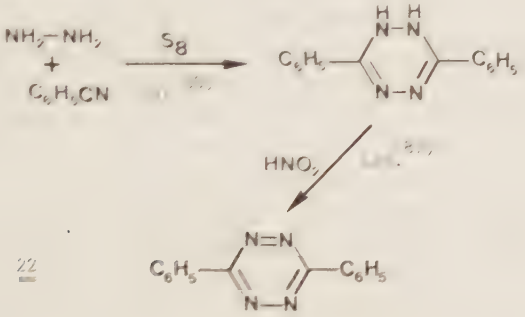
Aza-substituierte Butadiene haben weite Verwendung als elektronenarme Diene gefunden[79], da stickstoffhaltige Diene über tiefliegende Grenzorbitale verfügen.

---

78) K. Alder, Experientia Supplementum II, 86 (1955)

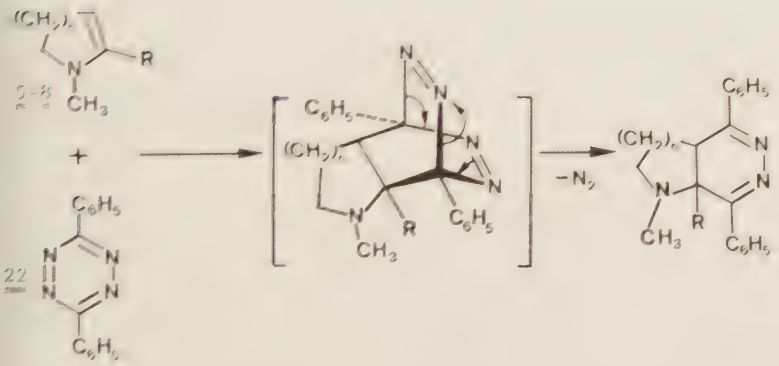
79) D.L. Boger, Tetrahedron 39, 2869 (1983)

Für die Untersuchungen wird als mittel-aktives symmetrisches Dien 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) nach Literaturvorschriften synthetisiert und eingesetzt[80,81]:



22

Addukte des Typs 5 - 8 sollten sich mit 22 wie folgt umsetzen



80) M.O. Abdel-Rahman, M.A. Kira und M.N. Tolba, Tetrahedron Lett. 1968, 3871

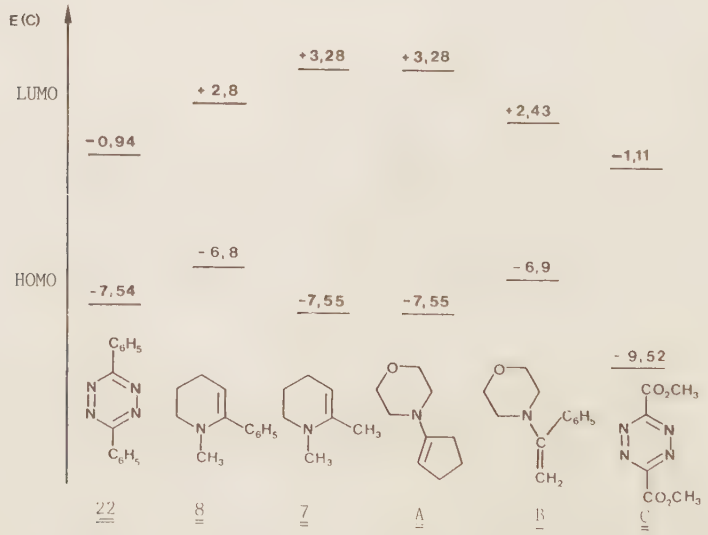
81) R. Huisgen, J. Sauer und M. Seidel, Justus Liebigs Ann. Chem. 654, 146 (1962)

Nach der Ausbildung des instabilen tricyclischen Zwischenproduktes durch Addition des Enamins an die Positionen 3 und 6 des Tetrazins stabilisiert sich das System durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion unter N_2-Eliminierung zum 4,5-Dihydropyridazingerüst.

1-Methyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (8) läßt sich unter den gewählten Bedingungen nicht mit 22 zur Reaktion bringen. Selbst mehrtägiges Erhitzen in Xylol (Badtemperatur ca. 170 °C) liefert gaschromatographisch und massenspektrometrisch gesichert kein gewünschtes Produkt, sondern führt zur Zersetzung des eingesetzten Enamins.

Wie kann das unerwartete Ausbleiben der Reaktion gedeutet werden?
Die approximative Ermittlung der Grenzorbitalenergien der Reaktionspartner nach CAMEO (s. Anhang) zeigt, daß grundsätzlich eine Umsetzung möglich sein sollte, wie auch der Vergleich zu den aufgeführten Systemen der Abbildung 11 zeigt:

Abbildung 11



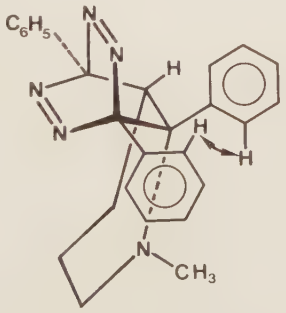
Die reaktionsbestimmende Energielücke zwischen $LUMO_{Dien}$ und $HOMO_{Enamin}$ beträgt $\Delta E(C) = 5{,}9$ eV und ist sehr gut mit der Differenz des Reaktionspaars B – C nach Sauer[82] vergleichbar: $\Delta E(C) = 5{,}8$ eV. Die Umsetzung von B mit C verläuft unter Eliminierung des Morpholinrestes zum entsprechenden Pyridazin in 91% Ausbeute. Die Reaktion von 22 mit A liefert bei Raumtemperatur unter N_2-Abspaltung innerhalb von 30 Min. 91% des erwarteten Produktes, das erst bei höherer Temperatur (110 °C, Toluol) und längerer Reaktionszeit (100 Std.) 80% morpholinfreies Pyridazin ergibt[82].

Es liegt auf der Hand, daß das Ausbleiben der Reaktion von 8 keine elektronisch zu begründenden Ursachen haben kann; nach dem Konzept der Grenzorbitalenergien müßte die Reaktion erfolgreich durchführbar sein.

Die Untersuchung des erwarteten Zwischenproduktes anhand von Molekülmodellen zeigt zweierlei sehr deutlich:

1) Die Bildung der Additionszwischenstufe (*) ist generell möglich, wenn der Substituent am Brückenkopfatom (C-2 des Ausgangsenamins) eine geringe Raumerfüllung aufweist.
2) Für R = Phenyl ist eine ungehinderte Rotation der beiden benachbarten Phenylgruppen nicht möglich; der Abstand der beiden orthoständigen Wasserstoffatome der Phenylringe ist in der Größe der van-der-Waals-Radien:

(*): nicht isolierbares endo-Primäraddukt



82) J. Sauer, A. Mielert, D. Lang und D. Peter, Chem. Ber. 98, 1435 (1965)

3) Weiterhin fällt ein nicht zu unterschätzendes thermodynamisches Argument, welches für die die Reaktion von C mit A bzw. B gilt, weg: Die Ausbildung des aromatischen Pyridazinsystems durch Amineliminierung ist auf Grund der Struktur des Enamins unmöglich.

Sind die Schlüsse aus den Modellbetrachtungen zutreffend, so sollte die Umsetzung des Tetrazins 22 mit dem an C-2 methylsubstituierten Enamin 7 mit geringerer sterischer Hinderung verlaufen können, zumal sie ebenfalls elektronisch erlaubt ist: $\Delta E(C) = 6{,}6$ eV; vgl. hierzu $\Delta E(C)_{A-C} = 6{,}44$ eV .

Äquimolare Mengen der Reaktanden 7 und 22 werden in absol. Benzol unter gasvolumetrischer Kontrolle bei Raumtemperatur gerührt. Unter langsamer Gasentwicklung ist nach ca. 1 Std. die intensive Färbung des Tetrazins verblaßt und es resultiert eine bernsteingelbe klare Lösung. Gaschromatographische und dünnschichtchromatographische Untersuchungen der Reaktionslösung bestätigen den gasvolumetrisch ermittelten vollständigen Umsatz.
Dem erhaltenen hellgelben Feststoff kommt die erwartete Konstitution 23 zu:

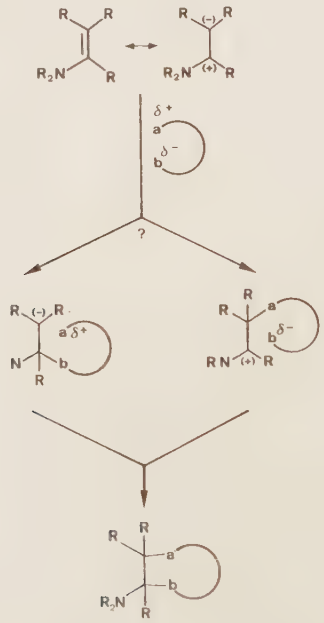
23

Eine etwaige Tautomerie zu den 1,4-Dihydropyridazin-derivaten wie sie Sauer[82] bei den Reaktionen von 1,2,4,5-Tetrazinen mit Olefinen festgestellt hat, kann sowohl aus dem Fehlen eines mit D_2O austauschbaren ^{1}H-NMR-Signals als auch aus dem Fehlen der NH-Valenzschwingung im IR-Spektrum ausgeschlossen werden.
Das Massenspektrum demonstriert deutlich den Unterschied zwischen der Stabilität der aromatischen Pyridazine und ihrer hydrierten Abkömmlinge: Während die aromatischen Vertreter vorzugsweise intensive Molekülionen liefern, erleidet 23 eine wenig intensive Fragmentierungskaskade bis zum zugrunde liegenden Enamin 7 (m/z 111, rel. Int. 100%), das dann wie bekannt abgebaut wird.

Für den Fall der Phenyl- bzw. Methyl-substituierten Tetrahydropyridinderivate 8 bzw. 7 kann die Dominanz der sterischen Beeinflussung durch Substituenten über das elektronische Reaktionsvermögen wieder einmal experimentell bewiesen werden.
Es ist nach Huisgen[35] geradezu ein Charakteristikum für synchrone Reaktionen, in welch hohem Maße der Ablauf der Umsetzung durch sterische Parameter beeinflußt werden kann.

4.3.5 Nucleophil - Elektrophil - Cycloadditionen

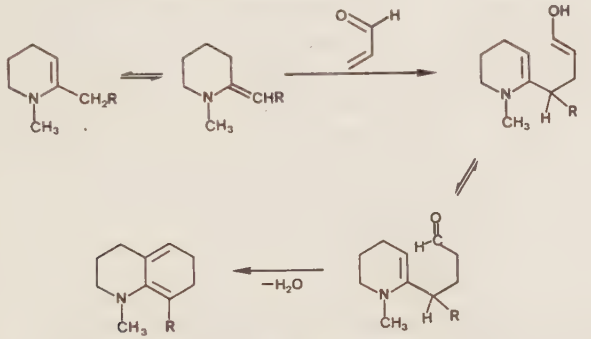
Grundsätzlich müßte unter dieser Überschrift jede nicht völlig synchron verlaufende Cycloaddition besprochen werden, da in diesen Fällen nucleophiler bzw. elektrophiler Primärangriff unterscheidbar sind.
Selbst für anscheinend eindeutig konzertierte Reaktionen deuten kinetische Messungen häufig an, daß zumindest eine der beiden neuen σ-Bindungen merklich früher als die andere ausgebildet wird[14]. Diese feinmechanistische oder eher philosophische Frage wurde und wird in der Literatur heftig diskutiert[83 - 85a].
Zumindest bedeutet aber ein asynchroner Reaktionsablauf, daß die beteiligten Zentren entsprechend ihrer Nucleo- bzw. Elektrophilie primär angreifen und dann in einem zweiten Schritt mit dem Partner umgekehrter Polarität die Cyclisierung durchführen:



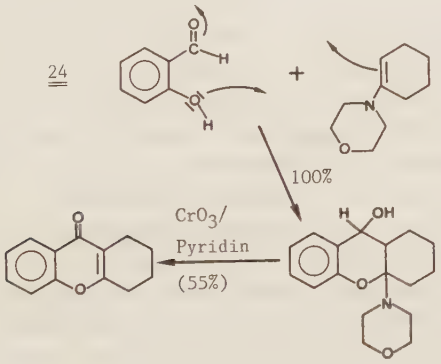
83) R.A. Firestone, J. Org. Chem. 33, 2285 (1968)
84) R. Huisgen, ebenda 33, 2291 (1968)
85) R. Huisgen, ebenda 41, 403 (1976)
85a) R. Huisgen, in A. Padwa (Hrsg.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Vol. 1, S.1, Wiley New York, 1984

Ob der Weg A oder B präferiert wird, kann nicht entschieden werden; auch ist nicht geklärt, ob die Ausbildung eines Iminiumions auf dem Weg B die treibende Kraft der Reaktion sein kann.

Einige der bekannten Reaktionen dieses Umsetzungsprinzips basieren auf der Anwesenheit "CH-acider" Substituenten in Position 2 des Enamins[47] und sind somit nicht generell brauchbar[86] (vgl. hierzu auch die "quasi - Robinson-Anellierung", S. 61):



Unversell anwendbar erscheint die Reaktion von Paquette[87], in deren Verlauf sich Salicylaldehyd (24) an Enamine addiert:

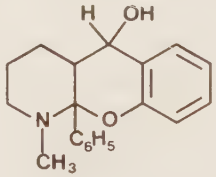


86) O. Cervinka, Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 1174 (1960)

87) L.A. Paquette und H. Stucki, J. Org. Chem. 31, 1232 (1966)

In absol. Benzol werden äquimolare Mengen Salicylaldehyd (24) und 1-Methyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (8) 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach längerem Aufbewahren im Tiefkühlfach kann das Addukt isoliert und spektroskopisch untersucht werden. Augenfällig ist das Verhalten der Substanz in verschiedenen Lösungsmitteln: Je polarer das Solvens, um so intensiver die spontan auftretende Farbe der Lösung, z.B. Methanol: tiefrot, Aceton: kornblumenblau und DMSO: gelb-rot. Diese drastischen Effekte sind entweder auf tiefgreifende Änderungen der Molekülstruktur oder auf solvensabhängige Stabilisierung polarer Grenzstrukturen zurückzuführen.
Erwartet wird ein Additionsprodukt der Struktur 25:

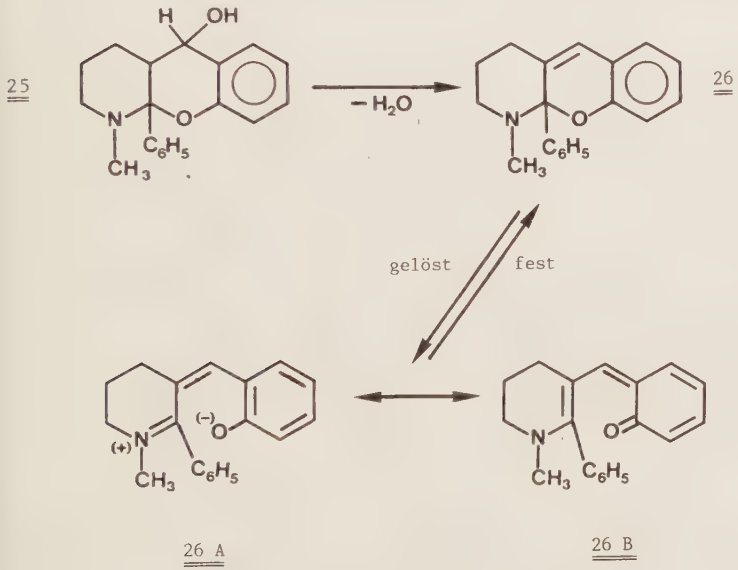
25



Das ^{1}H-NMR-Spektrum kann jedoch nicht mit 25 in Einklang gebracht werden. Es deutet die Existenz von mehreren strukturell verwandten Verbindungen an. In DMSO-d_6 treten eine Vielzahl unaufgelöster Multipletts im Bereich von 1,66 - 3,7 ppm auf, sowie drei Singuletts (2,01; 2,31 und 3,23 ppm), die als Signale von N-CH_3 bzw. O-CH_3 - Strukturen interpretiert werden können. Es fällt ferner auf, daß kein D_2O-Austausch für die postulierte OH-Gruppe aus 25 beobachtet wird. Ein Singulett bei 6,39 ppm ist, wie Inkrementrechnungen zeigen[88], mit einer Phenyl-substituierten Olefinstruktur vereinbar.
Eine mögliche Erklärung bietet der folgende Ansatz:
Primär gebildetes Addukt 25 geht unter Wasserabspaltung in das konjugierte 2H-Chromensystem 26 über. Eine derartige Struktur erklärt das auffällige Verhalten der Substanz in Lösung.
In fester Form besitzt die Substanz keinen Chromophor, der im sichtbaren Bereich des Lichtes absorbiert; beim Lösen in Methanol oder Aceton wird die Halbaminalstruktur unter Ausbildung einer zwitter-

88) E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer Berlin, 1976

ionischen konjugierten Struktur geöffnet. Dieses Iminium-phenolat-Ion kann als mesomere Grenzstruktur eines konjugierten o-Chinon-methids aufgefaßt werden und stellt somit ein Merocyaninsystem dar, dessen solvatochromen Eigenschaften gut bekannt sind[89]:



26 A 26 B

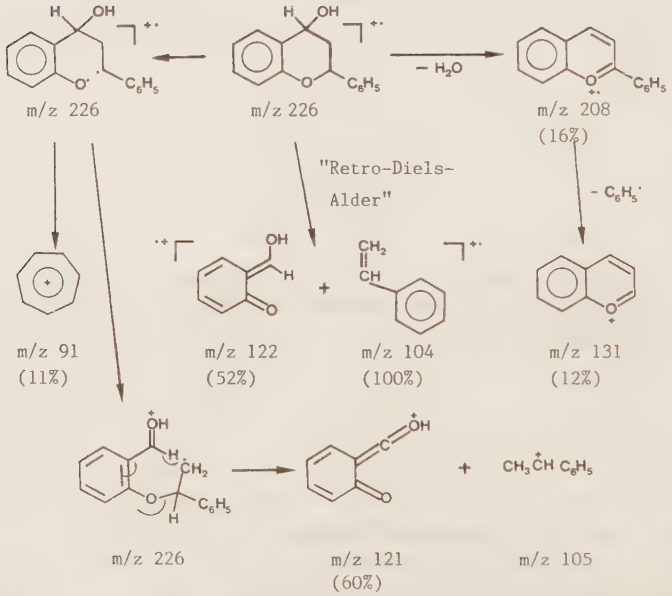
Das IR-Spektrum von 26 (KBr gegen KBr) bestätigt die H_2O-Eliminierung durch das Fehlen der erwarteten OH-Valenzschwingung.
Das Massenspektrum unterstützt ebenfalls die Chromen-Struktur.
Das zum Vergleich herangezogene Fragmentierungsschema von 4-Hydroxyflavan zeigt nämlich folgende Abbauschritte[90] (vgl. Schema des massenspektrometrischen Abbaus auf der folgenden Seite):

a) Wassereliminierung und Ausbildung des stabilen Benzopyrylium-ions m/z 208

89) S. Hünig, Liebigs Ann. Chem. 587, 132 (1954)
90) A. Pelter, P. Staiton und M. Barber, J. Heterocycl. Chem. 2, 262 (1965)

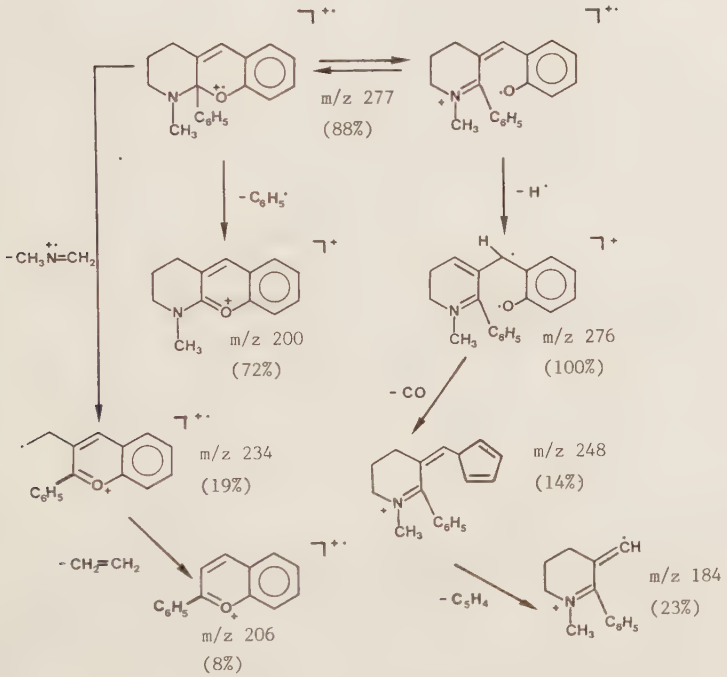
b) Hauptfragmentierung in Form einer Retro-Diels-Alder-Reaktion zum Salicylaldehyd m/z 122 und zum Basispeak m/z 104, dem Styrol.

Massenspektrometrischer Abbau von 4-Hydroxyflavan nach Lit.[90]:



Trifft die zuerst vorgeschlagene Struktur 25 zu, so sollte eine ähnliche Fragmentierung beobachtbar sein.
Das erhaltene Massenspektrum läßt aber keinerlei Rückschlüsse auf eine Wasserabspaltung oder eine Retro-Diels-Alder-Fragmentierung zu Salicylaldehyd (24) und Enamin 8 erkennen:

Massenspektrometrischer Abbau des Adduktes 26:



Somit kann die Struktur 26 als gesichert gelten.

Um 26 analysenrein zu erhalten, wird zweimal aus Methanol umkristallisiert; es fallen aus der bekannt tiefroten Lösung hellbraune bis farblose Kristallite an, die letztlich aus Diisopropylether völlig farblose (ebenfalls farblose Lösung!) sehr gut ausgebildete Quader ergeben. Die Elementarzusammensetzung läßt auf Aufnahme eines Mole-

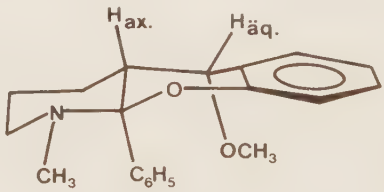
küls Methanol schließen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum der rekristallisierten Probe beweist, daß es sich nicht um methanolhaltiges 26 handelt, sondern der Alkohol chemisch gebunden wird:

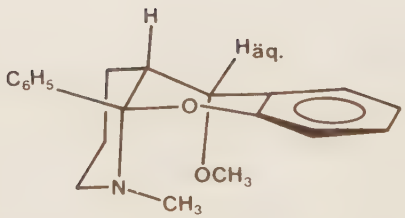
^{1}H-NMR-Spektrum von 27 ($CDCl_3$):

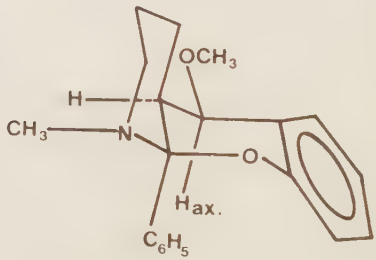
$-N-CH_3$	Singulett	2,12 ppm	
$-O-CH_3$	Singulett	3,33 ppm	
1 H	Dublett	3,78 ppm	$J_{A,B}$ = 5,17 Hz

Die erhaltene Kopplungskonstante läßt keine zweifelsfreie Aussage über die Art der Verknüpfung der Ringsysteme zu, da der Einfluß des kondensierten Benzolrings auf das formal analoge Decalinsystem nur grob abgeschätzt werden kann:

27: trans - verknüpft







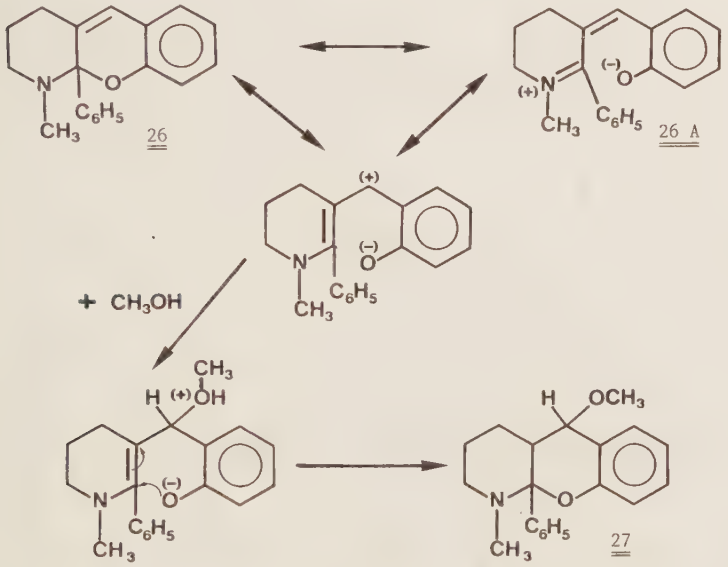
27: cis - verknüpfte Konformere

Die Kopplungskonstanten $J_{ax.,äq.}$(2-6 Hz) bzw. $J_{äq.,äq.}$(2-5 Hz)[88,91] sind zu ähnlich, um eine gesicherte Zuordung zu erlauben.

---

91) H. Günther, NMR-Spektroskopie, Thieme Stuttgart, 1983

Der Mechanismus der Bildung von 27 kann geradezu als Beweis der Stabilität der zwitterionischen Grenzstruktur der Merocyaninform von 26 angesehen werden:

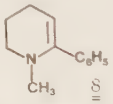
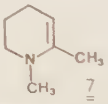
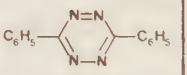
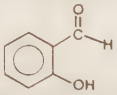


Bei der Umsetzung von 1-Methyl-2-phenyl-2-pyrrolin (6) werden analoge Effekte beobachtet, allerdings erlaubt die zu geringe Menge isolierten Materials keine gesicherten Aussagen.

Unterschiedlich zu den Phenyl-substituierten Enaminen reagieren die in 2-Stellung methylierten Verbindungen 5 bzw. 7 mit Salicylaldehyd. Die analog durchgeführten Umsetzungen erbrachten in keinem Fall ein isolierbares Produkt. Außer einer massenspektrometrisch nachgewiesenen Polymerisation kann kein Hinweis auf eine Reaktion der Komponenten erhalten werden. Offensichtlich gibt die bekannte "CH-Acidität" der Methylgruppe Anlaß zu unkontrollierbaren Nebenreaktionen mit der Aldehydfunktion von 24.

4.4 Ergebnisse und Diskussion der Voruntersuchungen

Nachstehende Tabelle faßt die durchgeführten Reaktionen mit ihren Ergebnissen zusammen:

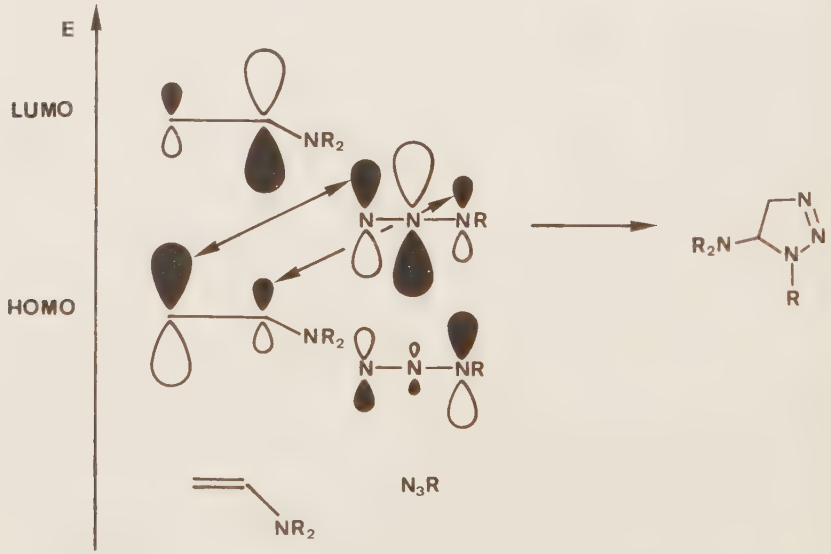
Reaktionstyp	Reaktionspartner	 8	 7
[2+1]	CH_2	positiv	nicht durchgeführt
[2+2]	$R_2OC-C\equiv C-CO_2R$ $R = C_2H_5$	—	—
[3+2]		positiv	positiv
[4+2]		—	positiv
Nucleophil-Elektrophil		positiv	—

Bis auf die Versuche einer Cycloaddition mit Acetylendicarbonsäurediethylester gelingt es, nach allen Cycloadditionstypen Addukte mit cyclischen Enaminen nachzuweisen und zu isolieren.

Besonders die Umsetzungen mit 4-Nitrophenylazid (19) deuten an, daß dieses Reagens gut geeignet zu sein scheint, in Cycloadditionen mit Enaminen schnell, regioselektiv und in guten Ausbeuten zu reagieren. Da diese Umsetzungen bereits bei Raumtemperatur rasch ablaufen, stellt die thermische Labilität der Triazolinaddukte keinen limitierenden Faktor dar.

5 Enaminderivate in 1,3-dipolarer Cycloaddition mit Aziden

Die Umsetzungen elektronenreicher Alkene mit organischen Aziden führt unabhängig vom weiteren Schicksal der Additionsprodukte ausschließlich zu 5-Amino-4,5-dihydro-1,2,3-triazol - Derivaten[92].
Die regiospezifische Addition, von der keinerlei Ausnahme berichtet wird, ist ein weiterer eindrucksvoller Beweis für die Richtigkeit der Grenzorbitalbetrachtung und des quantenmechanischen Störungsansatzes:



Im Enamin-HOMO besitzt das β-C-Atom den größten Koeffizienten, der mit dem terminalen Stickstoffatom des Azids wechselwirkt, da dieses Atom den größten Koeffizienten des LUMO's der beiden Stickstoff-Reaktionszentren besitzt.

---

92) M.K. Meilahn, B. Cox und M.E. Munk, J. Org. Chem. 40, 819 (1975)

Es kann somit generell von der Bildung der 5-Amino substituierten Triazoline ausgegangen werden.
Ist die $HOMO_{Enamin}$-$LUMO_{Azid}$ - Energielücke klein genug für eine Addition, werden Produkte der angegebenen Regiochemie gebildet. Die Addition unterbleibt trotz günstig liegender Grenzorbitale nur dann, wenn ein sterisch "überladener" Übergangszustand durchlaufen werden muß[35].

5.1 Literaturbefunde der 1,3-dipolaren Cycloaddition von Aziden an acyclischen, "pseudocyclischen" und cyclischen Enaminen

Die Durchsicht der Literatur bezüglich Umsetzungen von Enaminen mit Azid-Dipolen zeigt, daß viele Autoren großzügig mit dem Terminus "cyclisches Enamin" umgehen. Für das weitere Vorgehen werden folgende Definitionen eingeführt:

a) acyclisches Enamin: Enamintyp, bei dem der Aminsubstituent und die Alkendoppelbindung Bestandteil einer offenkettigen Verbindung sind

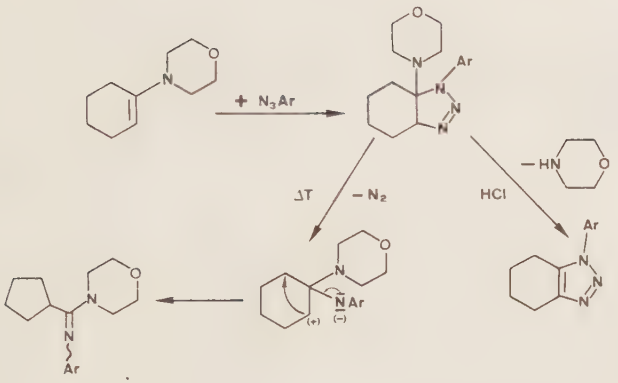
b) "pseudocyclisches" Enamin: Enamintyp, bei dem mindestens der Aminsubstituent oder die Alkendoppelbindung Bestandteil eines cyclischen Systems sind. Häufig in der Literatur als "cyclische Enamine" bezeichnet!

c) cyclisches Enamin: Enamintyp, bei dem sowohl der Aminsubstituent als auch die Alkendoppelbindung Bestandteil des gleichen cyclischen Systems ist.

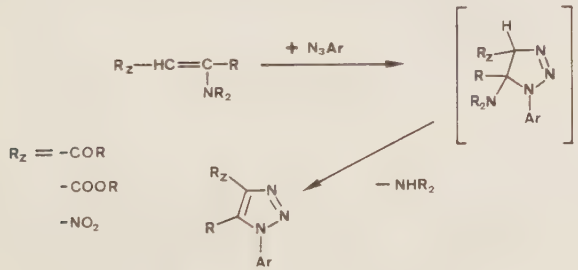
Wird diese Einteilung zugrunde gelegt, zeigt sich, daß fast nur Enamine des Typs a) und b) in Arbeiten über 1,3-dipolare Cycloadditionen Verwendung fanden.
Die grundlegenden Arbeiten der Gruppe um Fusco[93, 94] befassen sich nahezu ausschließlich mit Enaminen der Gruppe b).
An die Addition des Azids an die aktivierte Doppelbindung schließt sich bei erhöhter Temperatur (oberhalb des Schmelzpunktes) Stickstoffeliminierung unter Ringkontraktion zu Amidinderivaten an.
Auf Zusatz von verd. Salzsäure erfolgt andererseits Eliminierung des Amins unter Bildung von 1,2,3-Triazolen:

---

93) R. Fusco, G. Bianchetti und D. Pocar, Gazz. Chim. Ital. 91, 849 (1961)
94) R. Fusco, G. Bianchetti und D. Pocar, Gazz. Chim. Ital. 91, 933 (1961)



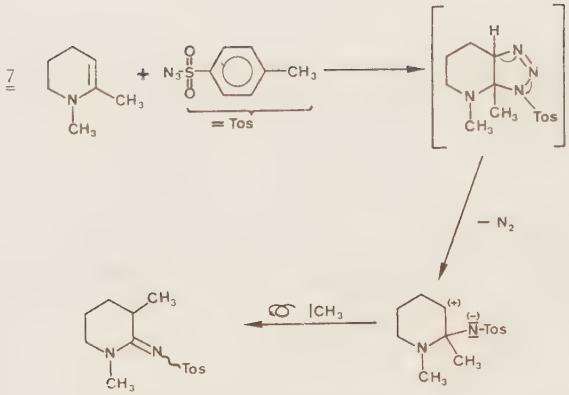
Erst ca. 10 Jahre später wurden die Untersuchungen auf das Gebiet der acyclischen Enamine (a) ausgedehnt und erstmals von derselben italienischen Arbeitsgruppe beschrieben[95].
In neuerer Zeit berichtet Olsen[96] über ähnliche Umsetzungen:



Diese Reaktionen verlaufen im allgemeinen ohne nennenswerte Besonderheiten. Bei elektronenziehenden Substituenten R_Z in β-Position des Enamins erfolgt bei der Cycloaddition falls möglich spontane Amineliminierung unter Bildung des Triazolsystems.
Nahezu völlig ausgeklammert blieb die Gruppe c) der cyclischen Enamine. Bis auf die Reaktion von 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (7) mit p-Toluolsulfonylazid sind keine Umsetzungen mit cyclischen Enaminen bekannt[97]:

---

95) R. Stradi und D. Pocar, Gazz. Chim. Ital. 99, 1131 (1969)
96) C.E. Olsen, Acta Chem. Scand. B 28, 425 (1974)
97) A.C. Ritchie und M. Rosenberger, J. Chem. Soc. C 1968, 227

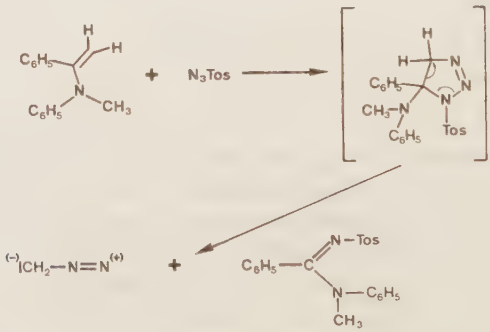


Wieder wird ein Amidin gebildet, jedoch in diesem Fall spontan bei Raumtemperatur und ohne Ringkontraktion.

Dieses Beispiel macht deutlich, daß bei den Cycloadditionen nicht nur die Struktur des Dipolarophils eine Rolle spielt, sondern vor allem die Art des verwendeten Azids darüber entscheidet, welche Produkte letztlich isoliert werden können.

Einige typische Beispiele liefert die Chemie der Säure- und Cyanazide[98-100]:

Lit.[98]

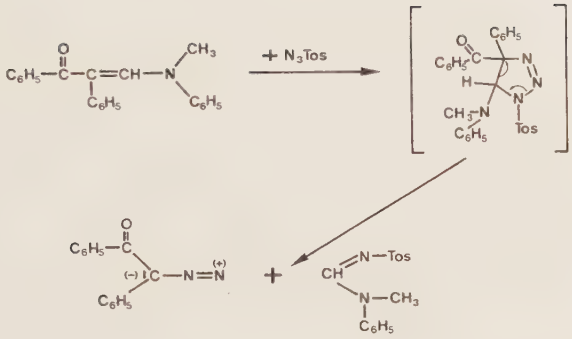


98) R. Fusco, G. Bianchetti, D. Pocar und R. Ugo, Chem. Ber. 96, 802 (1963)

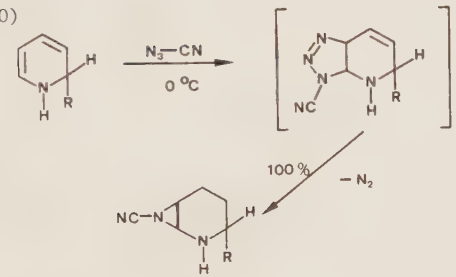
99) T.A. Ondrus, E.E. Knauss und C.S. Giam, J. Heterocycl. Chem. 16, 409 (1979)

100) T.A. Ondrus, E.E. Knauss und C.S. Giam, Can. J. Chem. 57, 2342 (1979)

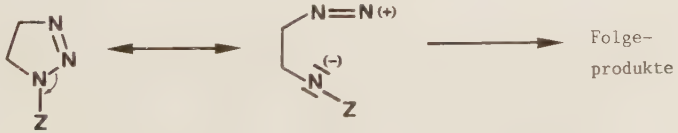
Lit.[98]



Lit.[99, 100]



Der Ablauf der Reaktionen wird von allen Autoren durch den stabilisierenden Einfluß des Azidsubstituenten auf das gebildete Zwitterion erklärt:



Für den gewählten Dipol 19 wird über keine derartigen Folgereaktionen berichtet. Natürlich sind Thermolyseprodukte bei höherer Reaktionstemperatur nicht auszuschließen[77].

5.2 Synthese cyclischer Enamine

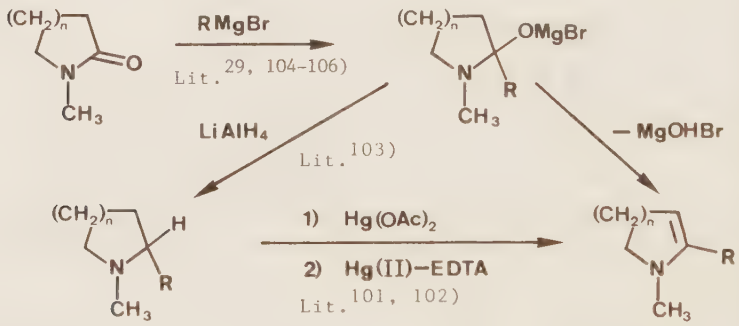
Die Darstellung der untersuchten Enamine erfolgt auf zwei prinzipiell verschiedenen Wegen:

Weg A: Reaktionen an dem bereits vorgegebenen Heterocyclus

Weg B: Aufbaureaktion des Heterocyclus

Allgemein kann der Weg A, wie in Schema 9 dargestellt, realisiert werden; es sind bereits Querbeziehungen für spätere Diskussionen eingezeichnet:

Schema 9



Die von Lukes[104-106] entwickelte Methode der Grignardierung von Lactamen überführt das primär gebildete Magnesiumsalz der Carbinolaminzwischenstufe bei alkalischer Aufarbeitung in das zugehörige cyclische Enamin. Wird die Grignard-Lösung direkt mit $LiAlH_4$ behandelt, können die gesättigten heterocyclischen Amine isoliert werden, die nach Leonard[101] mittels Quecksilber(II)-acetat oder nach Möhrle und Claas[102] durch

---

101) N.J. Leonard und F.P. Hauck, J. Am. Chem. Soc. 79, 5279 (1957)

102) M. Claas, Dissertation Universität Düsseldorf, 1980

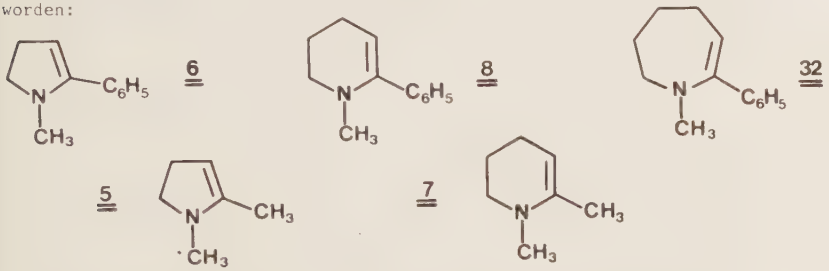
103) O. Cervinka und L. Hub, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 3111 (1965)

104) R. Lukes, V. Dudek, O. Sedlakova und I. Koran, ebenda 26, 1105 (1961)

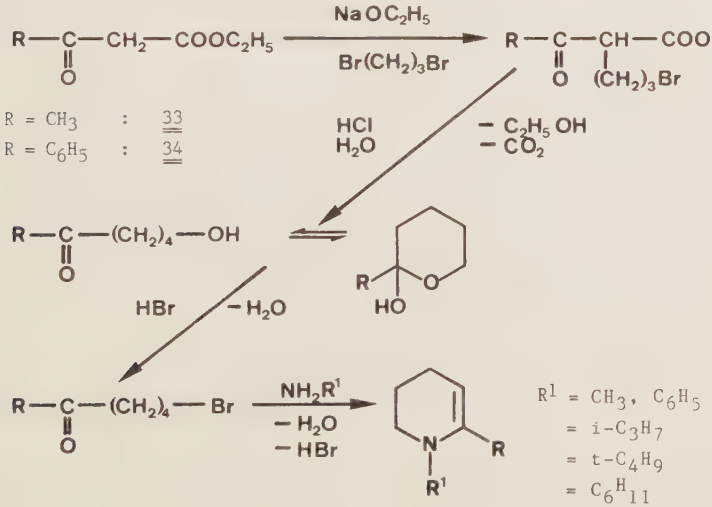
105) R. Lukes und J. Dobas, ebenda 15, 303 (1950)

106) R. Lukes und J. Malek, ebenda 16, 23 (1951)

Quecksilber(II)-EDTA zu den Enaminen dehydrierbar sind.
Der Reaktionsweg über die Lactame bietet den Vorteil der Variation des Substituenten in 2-Position und der Synthese größerer Menge an Enamin.
Für die vorliegenden Untersuchungen sind über diese Abfolge dargestellt worden:

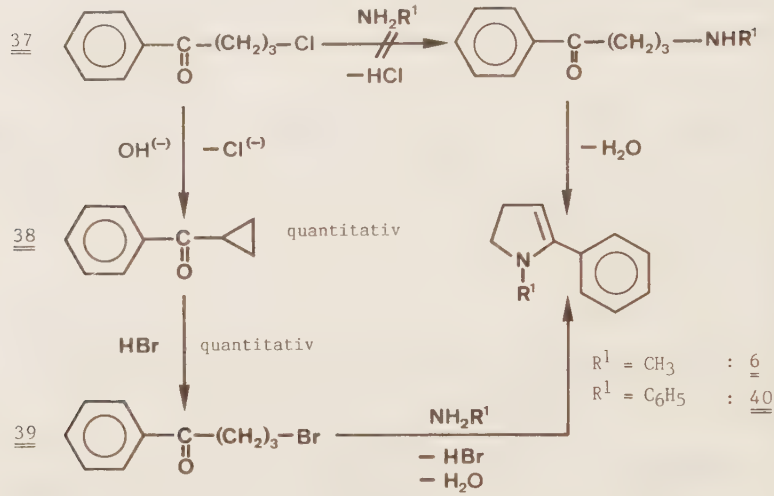


Der Weg B als Aufbaureaktion des cyclischen Systems dient der Einführung unterschiedlicher Aminsubstituenten und wurde im wesentlichen von Perkin[107] und Lipp[108] aufgezeigt:



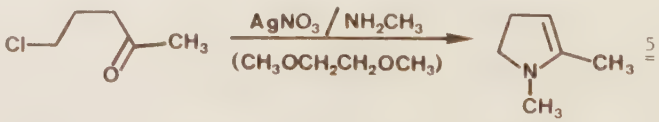
107) W.H. Perkin jun., J. Chem. Soc. 51, 702 (1887)
108) A. Lipp, Liebigs Ann. Chem. 289, 173 (1896)

Für 2-Phenyl-2-pyrrolinderivate ist folgender Weg gewählt worden:



ω-Chlorbutyrophenon (37) kann nicht direkt mit Methylamin zu 6 kondensiert werden, da unter dem Einfluß von Base 37 quantitativ zum Cyclopropyl-phenyl-keton (38) reagiert. Hieraus wird in ebenfalls quantitativer Addition das Brom-keton 39 mittels HBr erhalten. 39 ist genügend aktiviert, um nucleophil von Aminen angegriffen zu werden; daran schließt sich sofortige Cyclisierung zu den gewünschten Enaminen an.

5-Chlorpentan-2-on (41) wird in einer Einstufensynthese direkt in stark exothermer Reaktion in 1,2-Dimethyl-2-pyrrolin (5) überführt:



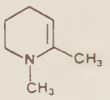
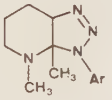
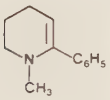
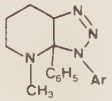
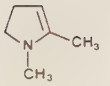
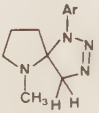
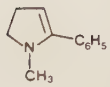
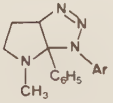
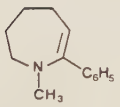
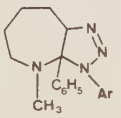
Der Nachteil dieser einfachen Reaktion ist im Preis des äquimolar einzusetzenden Silbernitrats zu sehen.

5.3 Reaktionen von 4-Nitrophenylazid mit cyclischen Enaminen

Die Cycloaddition von 4-Nitrophenylazid (19) an cyclischen Enaminen des 2-Pyrrolin- bzw. 1,2,3,4-Tetrahydropyridintyps verläuft problemlos. Etherische Lösungen der Enamine werden mit äquimolaren Mengen des frisch sublimierten Dipols 19 ca. 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt, worauf das Cycloaddukt bereits ausfällt.

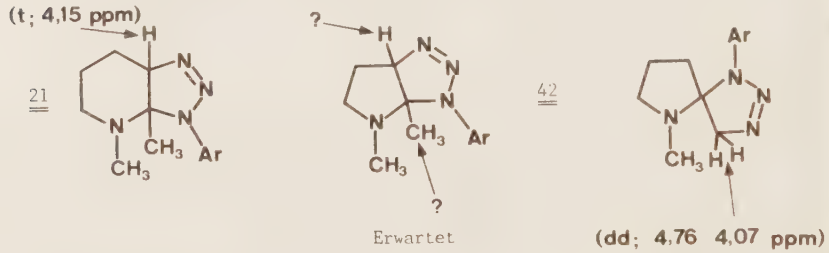
In allen Fällen wird das 1:1-Addukt erhalten, das sich bei erhöhter Temperatur zersetzt und zur Reinigung nur umgefällt werden kann. Generell sind die phenylsubstituierten Addukte stabiler als die Alkylgruppen tragenden.

Nachstehende Tabelle enthält die Ergebnisse der durchgeführten Umsetzungen:

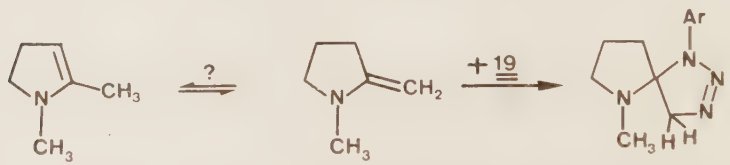
Enamin	Triazolincycloaddukt
7 	21 
8 	20 
5 	42 
6 	43 
32 	44 

Die Umsetzung von 1,2-Dimethyl-2-pyrrolin (5) bedarf der Erklärung. Das isolierte Addukt 42 weist die erwarteten IR- und massenspektrometrischen Daten auf.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6) zeigt ein charakteristisches AB-System für 2 Wasserstoffatome ($J_{A,B}$ = 19 Hz; δ_A = 4,07 ppm; δ_B = 4,76 ppm; Intensitäten 1:2:2:1) und weitere 6 aliphatische Wasserstoffatome. Es fehlt jedoch das Singulett der 2-CH_3 - Gruppe und das konstitutionssichernde Triplett eines einzelnen Wasserstoffatoms, wie es das homologe Addukt 21 bei 4,15 ppm (DMSO-d_6) aufweist:



Somit muß 42 die spirocyclische Struktur und nicht die zu erwartende kondensierte Triazolinstruktur besitzen. Erklärbar ist dieses Ergebnis über die Cycloaddition an das exocyclische Tautomere von 5:

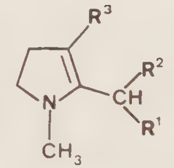
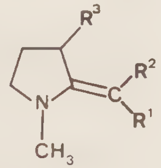
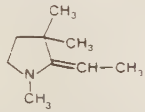


Die überraschende Struktur des Adduktes 42 steht im Widerspruch zu den infrarot-spektroskopischen Untersuchungen über die Struktur der 2-Pyrroline, die Lukes[109] an verschieden substituierten 1-Methyl-2-pyrrolinderivaten vorgenommen hat.

---

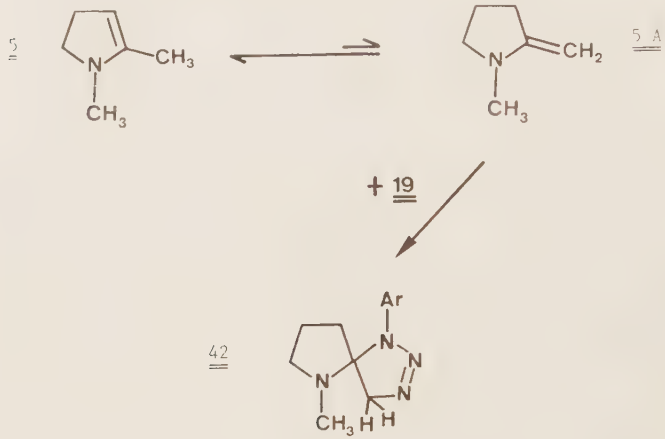
109) R. Lukes, V. Dedek und L. Novotny, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 1117 (1959)

Nachstehende Tabelle enthält die von Lukes getroffenen Zuordnungen an Hand der Lage der Enamindeformationsschwingung des IR-Spektrums:

R^1	R^2	R^3	 Endocyclisch 1635–1645 cm^{-1}	 Exocyclisch 1665–1677 cm^{-1}
H	H	H	ausschließlich	
H	CH_3	H		X
CH_3	CH_3	H	X	X
H	C_2H_5	H		X
H	C_6H_5	H		X
H	H	CH_3	X	X
H	CH_3	CH_3		X
H	C_2H_5	CH_3		X
CH_3	CH_3	CH_3		X
				ausschließlich

Hiernach sollte einzig 1,2-Dimethyl-2-pyrrolin in der endocyclischen echten 2-Pyrrolin-Form vorliegen. Die ausschließliche Isolierung des exocyclischen Additionsproduktes kann nur durch das Vorliegen eines Gleichgewichtes zwischen 5 und 5 A mit den Ergebnissen von Lukes in Einklang gebracht werden, wenn angenommen wird, daß 5 nahezu vollständig in der endocyclischen Form im Gleichgewicht vorliegt, die Addition mit 4-Nitrophenylazid jedoch über die, unter der IR-spektro-

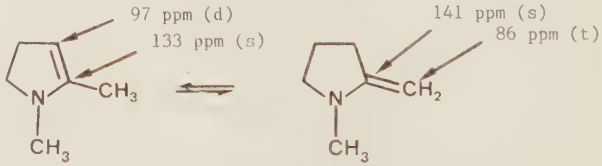
skopischen Nachweisgrenze liegende Gleichgewichtskonzentration der exocyclischen Form 5 A sehr rasch verläuft:



Die NMR-Untersuchungen des möglichen Tautomerengleichgewichtes 5 ⇌ 5 A zeigt folgendes:

a) Das Aufspaltungsmuster der beiden geminalen Exo-Methylenwasserstoffatome sollte im ^{1}H-NMR-Spektrum die Struktur 5 A eindeutig erkennen lassen. Die Hochfeldverschiebung der olefinischen Protonen führt aber zur Überlagerung durch die weiteren aliphatischen Wasserstoffatome, so daß die Unterscheidung zwischen 5 und 5 A nicht möglich ist. Erschwert wird der Meßvorgang zusätzlich durch das Auftreten einer zweiten, $CDCl_3$-unlöslichen Phase.

b) Unter Argon-Schutzgas wird aus dem Iminiumsalz 5a freigesetztes Enamin frisch destilliert und in konzentrierter Form ^{13}C-NMR-spektroskopisch vermessen. Die Inkrementrechnung zeigt deutliche Unterschiede für die chemische Verschiebung der beiden Isomere[110]:



110) H.-O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun, ^{13}C-NMR-Spektroskopie, Georg Thieme, 1984

Das nach kurzer Meßzeit erhaltene Spektrum legt die Existenz des von Lukes formulierten endocyclischen Enamins 5 nahe, da primär Signale zweier sp^2-Kohlenstoffe erhalten werden, die in Lage und Multiplizität der endocyclischen Enaminbindung entsprechen. Bereits während der Messung taucht eine Vielzahl neuer Signale auf, die aber nicht der tautomeren Form 5 A zugeordnet werden können, sondern Polymerisationsprodukten entsprechen.

Aus den erhaltenen NMR-spektroskopischen Daten kann somit nicht mit völliger Sicherheit über die Lage des eventuellen Gleichgewichtes zwischen 5 und 5 A entschieden werden, da die Reaktivität des Enamins zeitlich ausgedehnte spektroskopische Untersuchungen der Substanz verhindert. Zumindest scheint deutlich zu sein, daß primär tatsächlich die endocyclische Struktur 5 dominiert. Trotzdem wird in einheitlicher Reaktion das Addukt der exocyclischen Form 5 A gebildet, welche nach Brown[111] weniger reaktiv auf Grund der erhöhten Stabilität einer Exomethylengruppierung an einem 5-Ring sein sollte.
Offensichtlich ist der Energieunterschied der beiden Tautomeren so groß, daß spektroskopisch kein Gleichgewicht nachweisbar ist und die endocyclische Doppelbindung vorliegt. Im Übergangszustand der Addition wird aber die exocyclische Enaminstruktur 5 A präferiert, da dort der hemmende Einfluß der Methylgruppe vom C-2 - Atom wegfällt. Dieser Energiegewinn überkompensiert die zur Tautomerie notwendige Aktivierungsenergie und erklärt weiterhin den leichten und einheitlichen Verlauf der Addition.
Diese Erklärung der Bildung von 42 ist mit dem Curtin-Hammett-Prinzip vereinbar, wonach die Produktbildung nicht abhängig ist von der Lage eines Tautomeriegleichgewichtes, sondern ausschließlich von der relativen Aktivierungsenergie beider Tautomeren bestimmt wird, die für die Cycloadditionsreaktion aufgebracht werden muß[112].

---

111) H.C. Brown, J. Org. Chem. 22, 439 (1957)

112) E.L. Eliel, Stereochemie der Kohlenwasserstoffverbindungen, S. 176, Verlag Chemie Weinheim, 1966

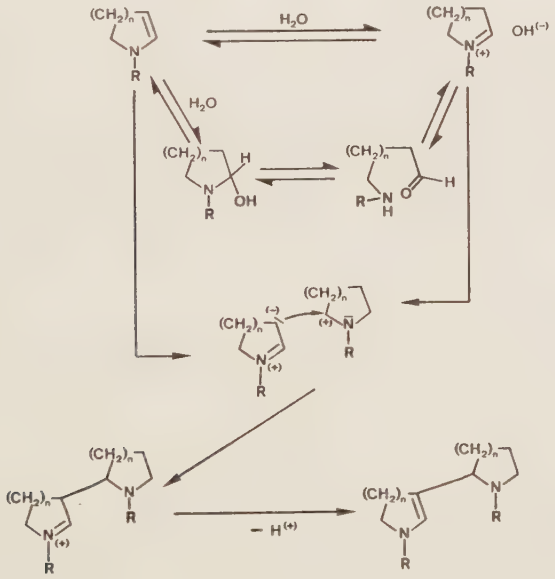
5.4 Besonderheiten im chemischen Verhalten cyclischer Enamine

Im Kapitel 5.2 ist die Synthese einiger Ausgangsverbindungen kurz skizziert worden. Hierbei fällt auf, daß die Stammverbindungen der cyclischen Enamine, d.h. die unsubstituierten Vertreter fehlen. Der Grund ist darin zu sehen, daß bei der Synthese dieser Systeme einige Besonderheiten auftreten, die es wert sind, genauer diskutiert zu werden.
Ebenfalls ist das Verhalten auch der substituierten Enamine komplizierter, als der Syntheseüberblick vermuten läßt.
Wichtig für das weitere Vorgehen sind die Oligomerisierungstendenz der unsubstituierten cyclischen Enamine und die Fähigkeit zur Ring-Ketten-Isomerie.
Diese Eigenschaften werden im folgenden näher betrachtet.

5.4.1 Oligomerenbildung der in 2-Stellung unsubstituierten cyclischen Enamine

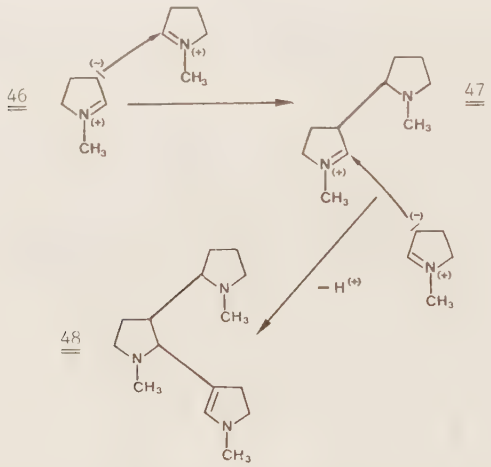
Schöpf berichtet als erster über das Verhalten von 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (45), dem nach allen analytischen Daten ein dimerer Charakter zugesprochen werden muß [113].

Die Arbeitsgruppe um Leonard [101] zeigt auf, daß dieses Verhalten bei in 2-Stellung unsubstituierten cyclischen Enaminen keine Ausnahmereaktion darstellt, sondern bei Tetrahydropyridinen und 2-Pyrrolinen eher als normal zu bezeichnen ist. Der zugrundeliegende Mechanismus leitet sich ab vom einem primären vorgelagerten Hydrolysegleichgewicht des Enamins und einer sekundären aldolähnlichen Additionsreaktion:

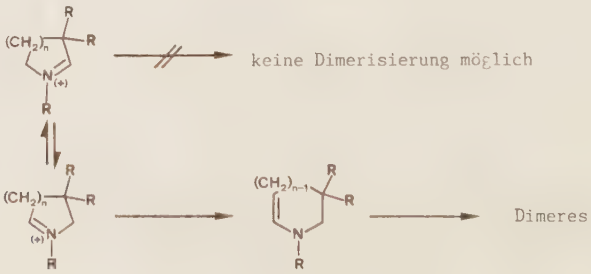


113) C. Schöpf und H.L. de Waal, Chem. Ber. 89, 909 (1956)

Bei 1-Methyl-2-pyrrolin (46) bleibt die Reaktion nicht auf der Stufe der dimeren Verbindung stehen, sondern es erfolgt die Bildung des Trimeren von 46 in einem analogen zweiten Schritt[114]:

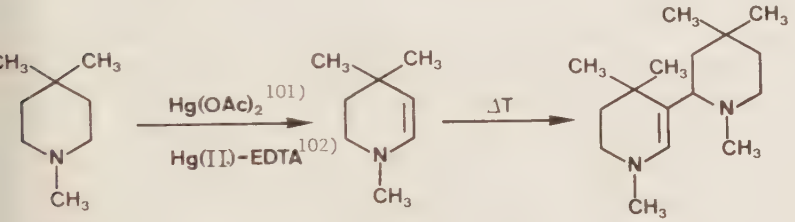


Eine wesentliche Voraussetzung für das Eintreten der Reaktion ist die Anwesenheit eines eliminierbaren β-Wasserstoffatoms im Enaminsystem. Substitution an dieser Stelle unterbindet zwangsläufig die Oligomerenbildung, wenn keine Tautomerie des intermediären Iminiumions möglich ist:



114) N.J. Leonard und A.G. Cook, J. Am. Chem. Soc. 81, 5627 (1959)

Weiterhin wird die Dimerisierung erschwert, wenn sterische Faktoren im Monomeren so wichtig werden, daß aus Gründen der Raumerfüllung der Angriff einer zweiten Molekel unter Normalbedingungen verhindert wird. So wird für 1,4,4-Trimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (50) erst bei höherer Temperatur (während der Destillation) merklich Dimerisierung beobachtet[101, 102]:



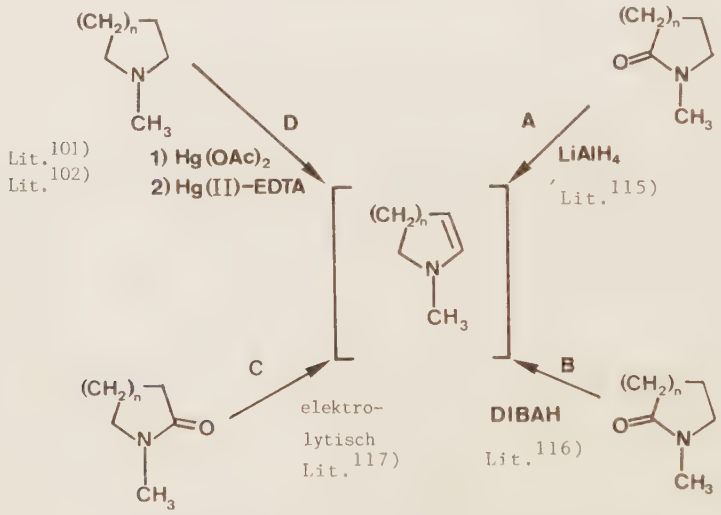
50

Die Darstellung der in 2-Stellung unsubstituierten 5- bzw. 6-Ring-enaminsysteme ist von vielen Autoren bereits versucht worden, scheiterte jedoch an der hohen Reaktionsbereitschaft der Enamine. Ein Nachweis dieser Strukturen kann somit z.B. sinnvoll in einer Abfangreaktion der in-situ erzeugten Spezies erfolgen.

5.4.1.1 1,3-Dipolare Cycloaddition an unsubstituierten cyclischen Enaminen

Entscheidend für das Gelingen einer Abfangreaktion ist der Zugriff auf das Zielmolekül, d.h. im richtigen Milieu muß zur richtigen Zeit eine ausreichend hohe Konzentration der reaktiven Abfangmolekel für die Reaktion mit dem "kurzlebigen" Partner zur Verfügung stehen.
Hohe Anforderungen werden somit an die Reaktionsgeschwindigkeit, die Spezifizität der Reaktion und die Stabilität von sowohl der Nachweismolekel als auch des Endprodukts gestellt.

Die Reaktionsbedingungen für die Synthese unsubstituierter 2-Pyrroline bzw. Tetrahydropyridine sind recht unterschiedlich:

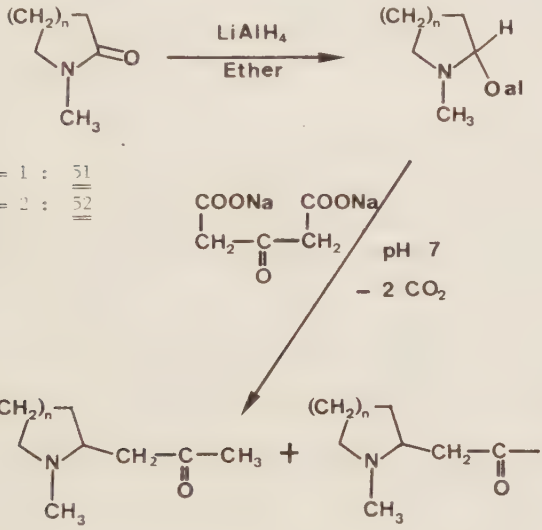


Von den vier Reaktionswegen bieten sich die Varianten A, B und D an, wobei A und B reduktiv über die Lactame und D oxidativ über die N-methylierten cyclischen Amine führt.

---

115) F. Galinowsky, A. Wagner und R. Weiser, Monatsh. Chem. 82, 551 (1951)
116) H.J. Müller, Dissertation Technische Universität Berlin, 1973
117) R. Lukes und I. Kovar, Collect. Czech. Chem. Commun. 19, 1227 (1954)

Galinowsky[115] reduziert N-Methyl-pyrrolidon-2 (51) bzw. N-Methyl-piperidon-2 (52) mit stöchiometrischen Mengen $LiAlH_4$ in etherischer Suspension. Intermediär gebildetes Monomer 45 bzw. 46 reagiert dann unter "physiologischen Bedingungen" mit neutralisierter Acetondicarbonsäure zu den Alkaloidbasen Hygrin, Cuskhygrin, Methylisopelltierin und 1,3-Di-[N-methyl-2-piperidinyl]-propanon-2:



n = 1 : Hygrin
n = 2 : Methylisopelltierin

n = 1 : Cuskhygrin
n = 2 : 1,3-Di-[N-methyl-2-piperidinyl]-propanon-2

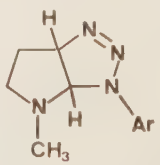
Die nach Lit.[115] hergestellte Reduktionslösung wird filtriert und mit frisch sublimiertem 4-Nitrophenylazid (19) versetzt. Auch nach mehrtägigem Rühren kann keine Umsetzung festgestellt werden; ebenfalls führt Temperaturerhöhung auch nicht zum Erfolg. Bei der Wiederholung der Versuche wird der Dipol direkt und in hohem Überschuß zugesetzt; jedoch mit demselben negativen Ergebnis.

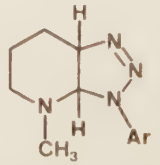
Ebenfalls ergibt der Zusatz von 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) zur Reduktionslösung auch bei erhöhter Temperatur kein nachweisbares Cycloadditionsprodukt.

Der Grund für das Ausbleiben der erhofften Umsetzung kann unter Umständen darin gesehen werden, daß bei der Methode nach Galinowsky intermediär kein Monomer 45 bzw. 46 gebildet wird, sondern die Reaktion über eine nucleophile Substitution der halbaminalartigen Aluminiumverbindung verläuft. Da 19 wenn überhaupt nur schwach nucleophile Eigenschaften besitzt, ist eine Reaktion somit ohne die Ausbildung des freien Enamins nicht möglich.

Der Weg B über die Reduktion der Lactame 51 bzw. 52 mittels Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) nach Müller[116] erweist sich als ausgesprochen schwierig, da die experimentellen Angaben der Originalarbeit nicht dazu geeignet erscheinen, die Umsetzungen des Autors nachvollziehbar zu gestalten. Erst die Modifizierung der Arbeitsvorschrift erlaubt reproduzierbare Ergebnisse angeben zu können. Unter CO_2/Aceton-Kühlung wird bei -75 °C eine etherische Lösung des N-Methyl-Lactams 51 bzw. 52 mit DIBAH in Toluol versetzt, nach der Reduktion mit HCl in das entsprechende Iminiumsalz überführt und aus diesem mit 25proz. NaOH bei -10 °C das Enamin freigesetzt. Die Umsetzungen der erhaltenen etherischen Lösungen mit überschüssigem 19 erbringen in schneller Reaktion die erwarteten Addukte 53 bzw. 54:

53



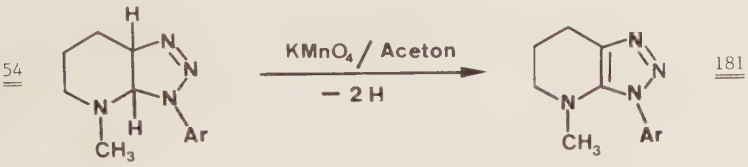


54

Beide Triazolinderivate sind thermisch sehr labil, spalten rasch N_2 ab und sind nur unter großen Verlusten umzufällen.

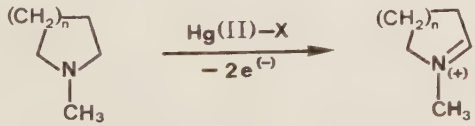
Neben den spektralen Strukturbeweisen kann der chemische Nachweis der Identität über die Oxidation zu den Triazolsystemen als konstitutionssichernd betrachtet werden.

Analog Huisgen[11] wird das Addukt 53 bzw. 54 in kaltem Aceton mit $KMnO_4$ versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle der Umsetzungen zeigt im Falle des Pyrrolinderivates 53 ein komplexes Produktspektrum, während 54 in einheitlicher Reaktion zum 1,2,3-Triazol 181 oxidiert wird:



Der dünnschichtchromatographische Vergleich mit einer authentischen Probe zeigt in allen verwendeten Fließmitteln eindeutige Übereinstimmung; ebensolches gilt für die gaschromatographische Analyse des Reaktionsansatzes.

Nachdem der reduktive Weg B bereits zum Erfolg führte, bleibt die Frage offen, ob der oxidative Weg D nicht ebenfalls geeignet wäre, bei entsprechender Arbeitsweise die Monomeren 45 bzw. 46 abfangen zu können.
Beiden Dehydrierungsmethoden ist gemein, daß sie gewöhnlich im schwach sauren Milieu verlaufen, also mit hoher Wahrscheinlichkeit primär ein Iminiumion ergeben:



Erst bei alkalischer Aufarbeitung kommt es nach dem beschriebenen Mechanismus (S. 103) zur Dimerenbildung. Verläuft die Dimerisierung im Vergleich zur Cycloaddition langsamer, sollte die Möglichkeit bestehen, das intermediäre Monomere beim Alkalisieren der Dehydrierungsansätze abfangen zu können.

Der quecksilberfreie, wäßrige Dehydrierungsansatz[102] wird mit Chloroform (1:1 Volumenteile) und einem großen Überschuß (ca. zehnfach) 4-Nitrophenylazid versetzt. In die stark turbinierte Lösung (Ultraturrax, 10.000 U/min.) wird in einem Guß 25proz. NaOH zugegeben und noch 20 Minuten weiter hochtourig gerührt. Nach der Aufarbeitung der Chloroformphase verbleiben wenige Milligram der Addukte 53 bzw. 54.
Wird ohne starke Durchmischung des Zweiphasensystems wie bei der konventionellen Aufarbeitung[101, 102] verfahren, kann kein Monomer nachgewiesen werden.
Es ist somit möglich, auf zwei völlig unterschiedlichen Wegen durch Abfangreaktionen die Existenz der monomeren 2-Pyrroline und Tetrahydropyridine nachzuweisen.

Prinzipiell besteht kein Grund zu der Annahme, daß die oligomeren Verbindungen 47 - 49 nicht in der Lage wären, Cycloadditionsprodukte mit 4-Nitrophenylazid zu ergeben. Um so bemerkenswerter die Tatsache, daß bei den gezeigten Verfahren keine anderen Addukte als die der Monomeren isoliert werden konnten.
Aus den Vorversuchen resultieren genügend große Mengen an Oligomeren 47 - 49, so daß eine spezielle Synthese sich erübrigte.

Die Umsetzungen von 47 und 49 mit etherischen Lösungen von 19 erbringen die für die dimeren Enamine zu erwartenden Additionsverbindungen 56 bzw. 57. Das trimere Pyrrolin 48 kann auch unter drastischeren Bedingungen und prolongierter Reaktionsdauer nicht zur Umsetzung gebracht werden.

Die spektralen Daten der Addukte entsprechen der Erwartung:
Im IR-Spektrum fehlen die starken Alkendeformationsschwingungen bei 1660 cm^{-1} ($CHCl_3$), dafür treten intensiv die Aromatenschwingungen des 4-Nitrophenyl-substituenten bei 1595 cm^{-1} (KBr) auf.
Anstelle des olefinischen Wasserstoffatoms der Oligomeren ($CDCl_3$):

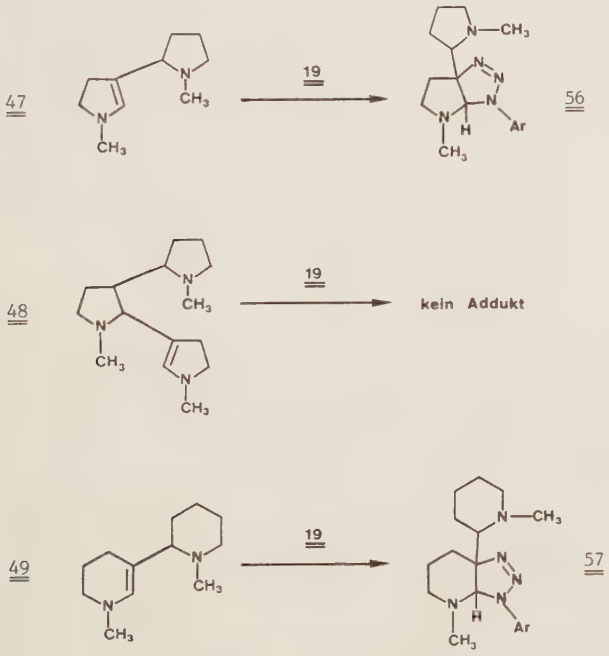
47 : 5,76 ppm
48 : 5,75 ppm
49 : 5,59 ppm

tritt im ^{1}H-NMR-Spektrum der Triazolinaddukte das Singulett für ein aminalartiges Wasserstoffatom auf, dessen chemische Verschiebung nach Lit.[88] auf etwa 4,5 ppm abgeschätzt werden kann.
In guter Übereinstimmung stehen hiermit die gefundenen Werte für

56 : 4,92 ppm
57 : 4,94 ppm

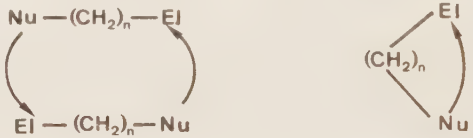
Die Massenspektren zeigen wie erwartet kein Molekülion, sondern eine bei $M^+ - 28$ (N_2) beginnende sehr schwache Fragmentierung. Basispeak ist jeweils das Molekülion des Ausgangsdimeren, also m/z 180 für 56 und m/z 194 für 57.

Formelmäßig lassen sich die Ergebnisse folgendermaßen darstellen:

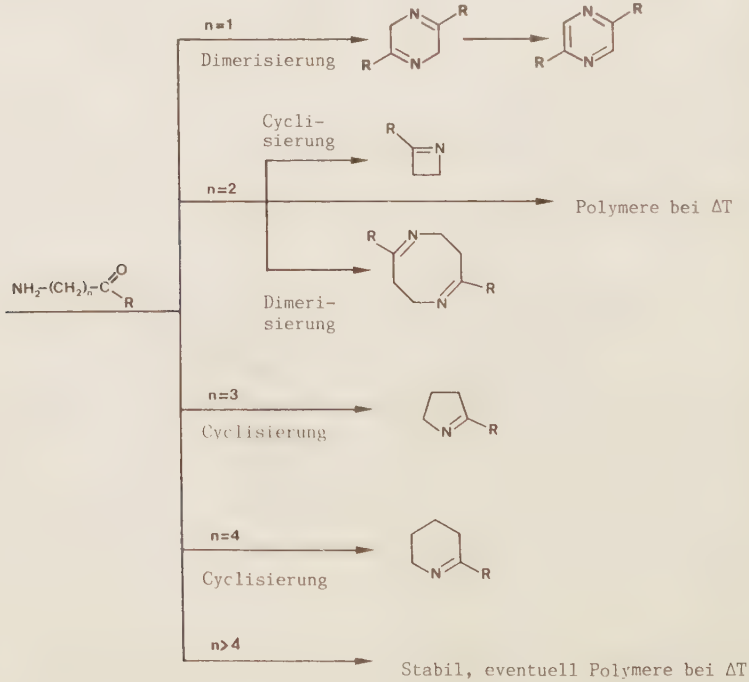


5.4.2 Ring-Ketten-Isomerie der Amino-Ketone

Enthält ein Molekül sowohl nucleophile als auch elektrophile Zentren, besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer inter- oder intramolekularen Reaktion:



Ist der Abstand der Zentren gering, so dominiert im allgemeinen die intermolekulare Reaktion, da im anderen Falle energetisch ungünstige kleine Cyclen gebildet würden. Stellt anderseits das Ergebnis der intramolekularen Reaktion ein stabiles 5- oder 6-Ringsystem dar, unterbleibt eine intermolekulare Umsetzung. Die hier interessierende Gruppe der Aminoketone zeigt ein derartiges Reaktionsverhalten:



Idealisiert lassen sich als Einflußgrößen auf das Verhalten folgende Parameter angeben:

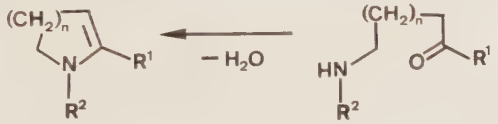
a) Größe des nucleophilen Charakters der Aminofunktion und Größe des elektrophilen Charakters der Carbonylfunktion

b) Stabilität des möglichen intramolekularen Cyclisierungsproduktes im Vergleich zum intermolekularen bzw. offenkettigen Molekül

c) Abgeleitet aus a) führt eine Veränderung des elektronischen Charakters durch Substituentenvariation zwangsläufig zu einer sterischen Abhängigkeit des Reaktionsweges.

d) Da im seltensten Fall Reaktionen in der Gasphase durchgeführt werden können, muß ein etwaiger Lösungsmitteleffekt ebenfalls berücksichtigt werden.

Die aufgeführten Reaktionen der Aminoketone sind seit langem bekannt und stellen klassische Wege zu Piperazinen und cyclischen Iminen dar.
Geht man über zu der Gruppe der N-substituierten Aminoketone, so bedarf nur der Fall der sekundären Amine Betrachtung, da bei tertiären Aminen bekanntermaßen keine Reaktion eintreten kann.

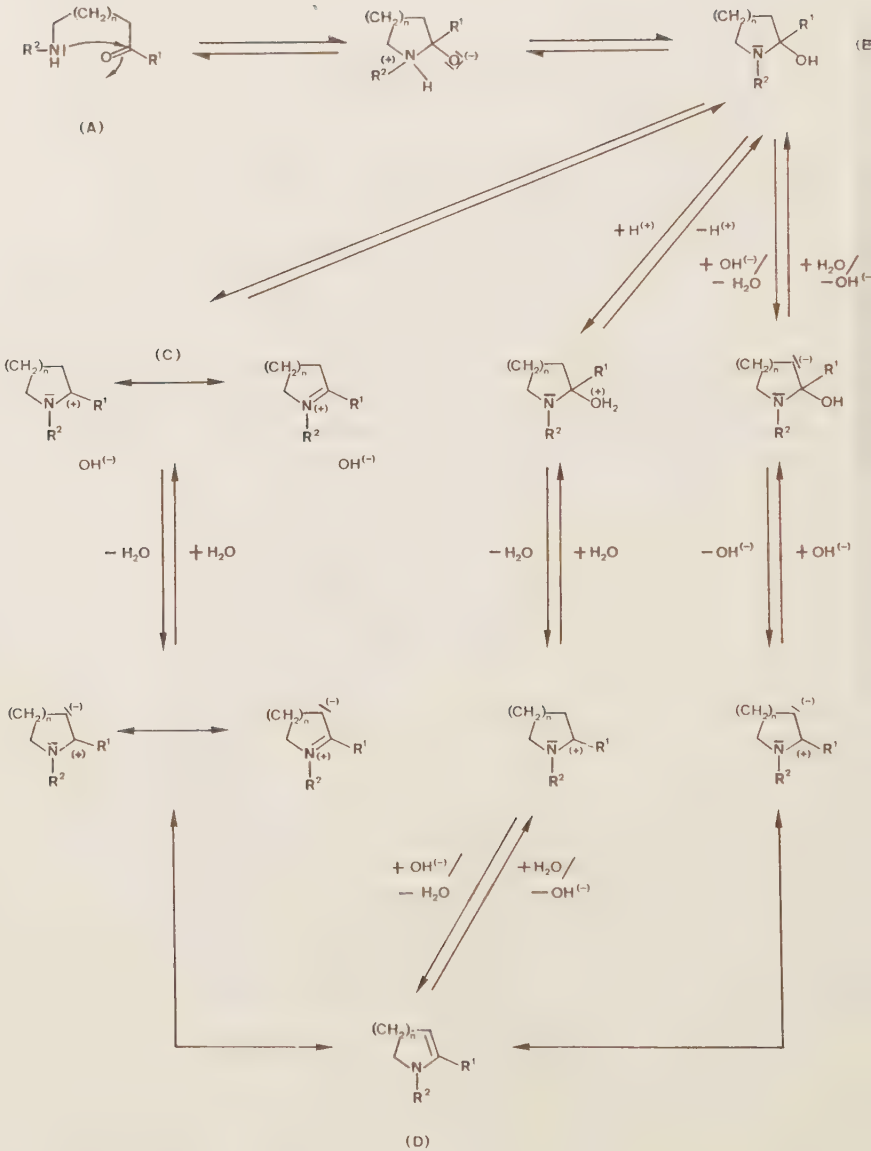


Cyclische Enamine lassen sich retro-synthetisch als intramolekulare Kondensationsprodukte von γ- (n=1), δ- (n=2) oder ε- (n=3) sekundären Aminoketonen auffassen.
Der Feinmechanismus der Enaminbildung ist auch bei den cyclischen Derivaten gültig (Schema 10); natürlich spielen aber in diesen Fällen thermodynamische Effekte eine besondere Rolle.
Nur für geeignet substituierte Systeme lassen sich die wichtigsten Zwischenstufen nachweisen: Carbinolamin (B) und Iminiumhydroxid (C)[118]
Für das Gros der betrachteten Verbindungen gilt jedoch, daß entweder die offene Aminoketon-Form (A) und / oder die cyclische Enaminform (D) nachweisbar ist:

---

118) W. Arz, Dissertation Universität Düsseldorf, 1984

Schema 10

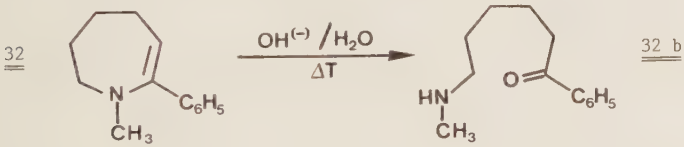


Die Frage, ob das offenkettige Aminoketon (A) oder das ringgeschlossene Enamin (D) thermodynamisch stabiler ist, hängt davon ab, ob

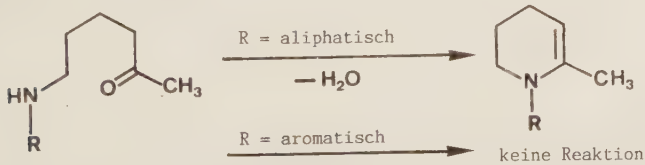
a) Ringgrößeneffekte eine erhebliche Rolle spielen,
b) die Nucleophilie des sekundären Aminstickstoffatoms für die Cyclisierungsreaktion hoch genug ist und
c) sterische Effekte eine Reaktion beeinträchtigen können.

Für in 2-Stellung substituierte Enamine (für n=1,2) zeigen Lukes, Cervinka und Mitarbeiter, daß vorwiegend cyclische Verbindungen vorliegen und nur in Gegenwart von Wasser hydrolytische Ringöffnung eintritt[109, 119, 120]. Für die Cyclen n≥7 bis n=13 kann eine Zunahme der Stabilität der Aminoketon-Form (A) bedingt durch die energetisch ungünstige cyclische Form beobachtet werden. So reagiert z.B. 1-Methyl-1-aza-cycloocten-2 wie ein acyclischer, sekundärer Aminoaldehyd[121].

Befindet sich in 2-Stellung des cyclischen Enamins eine stabilisierende Funktion, z.B. eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, unterbleibt die Ringöffnung im wäßrigen Milieu. Erst unter drastischen Bedingungen (NaOH, ΔT) wird das Aminoketon gebildet[103]:



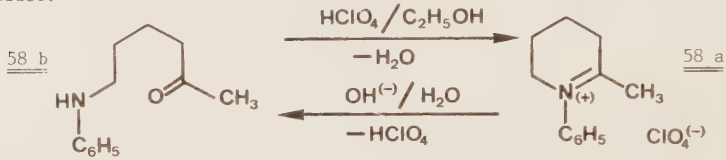
Bereits 1915 berichtet Lipp[122] über den Einfluß von Arylsubstituenten am Aminstickstoff bezüglich der Cyclisierungstendenz sekundärer δ-Aminoketone:



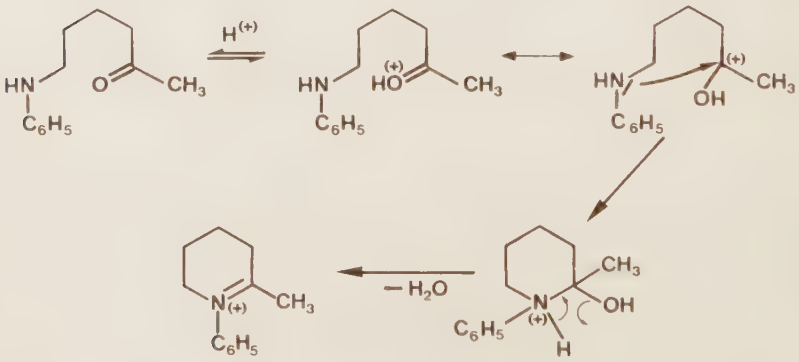
119) O. Cervinka, Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 1174 (1960)
120) O. Cervinka, ebenda 25, 2675 (1960)
121) N.J. Leonard und W.K. Musker, J. Am. Chem. Soc. 51, 5631 (1959)
122) A. Lipp und E. Widnmann, Liebigs Ann. Chem. 409, 79 (1915)

Für das Ausbleiben der Cyclisierung kann entweder die herabgesetzte Nucleophilie des Anilinstickstoffatoms verantwortlich gemacht werden, oder die Wasserelimierung aus einer möglichen Zwischenstufe (B) oder (C) bedarf spezieller Katalyse.

Die Überprüfung der Reaktion zeigt, daß letztere Theorie wohl richtig ist: Wird 6-Anilino-hexan-2-on (58 b) in Ethanol mit 70proz. Perchlorsäure versetzt, kann quantitativ das korrespondierende Iminiumsalz 58 a des cyclischen Enamins 58 isoliert werden, welches bei der Behandlung mit wäßriger NaOH-Lösung reversibel das Aminoketon zurückbildet:

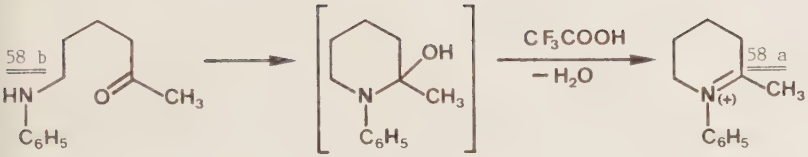


Der Säurezusatz bewirkt eine zusätzliche Polarisierung der Carbonylfunktion, so daß trotz der relativ schwach nucleophilen Aminogruppe der Primärangriff ermöglicht wird:



Indizien für das Auftreten von Zwischenstufen (vgl. Schema 10) konnten nicht gewonnen werden; so läßt das ^{1}H-NMR-Spektrum von 58 b keine Ausbildung einer möglichen Carbinolaminzwischenstufe (B)

erkennen:

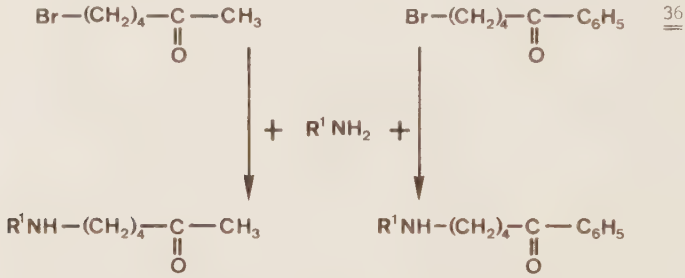


Nach Zugabe eines Tropfens Trifluoressigsäure zu 58 b in DMSO-d_6 verschwindet sowohl das charakteristische Ausspaltungsbild des Aromaten als auch das Triplett des NH-Wasserstoffatoms und das scharfe Signal der Phenylgruppe der Iminiumverbindung 58 a erscheint (vgl. S. 296). Unter den Bedingungen der Massenspektrometrie (30 °C, 70 eV) cyclisiert 58 b spontan unter Wasserabspaltung aus dem Molekülion M^+ (m/z 191) zu M^+-18 (m/z 173) und liefert ein identisches Fragmentierungsschema wie das Perchlorat 58 a.

Das antagonistische Wechselspiel einer Gruppierung, die sowohl die Nucleophilie des Aminsubstituenten verändert, als auch einen sterisch wichtigen Einfluß ausübt, ist an δ-Aminoketonen bisher noch nicht untersucht worden. Einige Ergebnisse werden im folgenden kurz vorgestellt.

5.4.2.1 Ring-Ketten-Isomerie substituierter Tetrahydropyridinderivate

Ausgehend von 6-Brom-hexan-2-on (35) bzw. 4-Brombutyl-phenyl-keton (36) werden verschiedene sekundäre δ-Aminoketone synthetisiert und auf ihre Tendenz zur Enaminbildung untersucht:



Die folgende Übersicht faßt die Ergebnisse zusammen (s. S. 119-121).

Drei typische Reaktionsmuster sind erkennbar:

1) Bei Nucleophilie steigernden, aber trotz ihrer Raumerfüllung die Cyclisierung nicht verhindernden Aminsubstituenten erfolgt Enaminbildung bzw. im Sauren Iminiumsalzbildung:

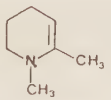
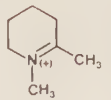
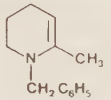
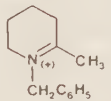
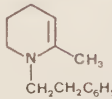
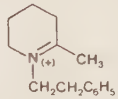
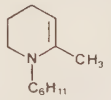
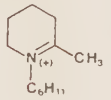
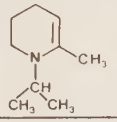
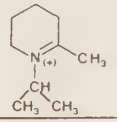
   R^1 = $-CH_3$; $-CH_2C_6H_5$; $-CH_2CH_2C_6H_5$; -cyclohexyl; -isopropyl

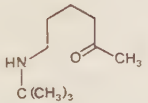
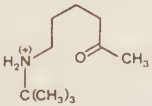
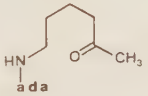
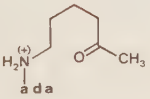
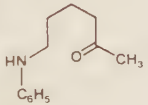
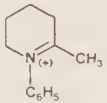
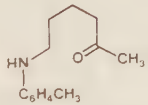
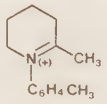
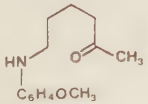
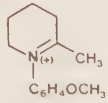
2) Bei sterisch anspruchsvollen Aminsubstituenten tritt trotz erhöhter Stickstoffnucleophilie keine Kondensation ein. Auf Zugabe von Perchlorsäure werden folglich die acyclischen Ammoniumsalze erhalten:

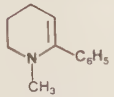
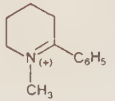
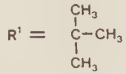
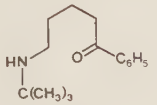
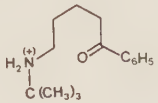
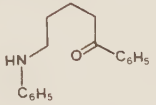
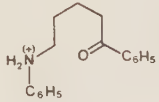
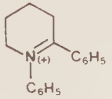
   R^1 = -tert. butyl; -adamantyl

3) Die Nucleophilie verringernden Aminsubstituenten führen zu Aminoketonen. Bei Perchlorsäurezusatz wird die Wassereliminierung begünstigt und es werden die cyclischen Iminiumsalze erhalten:

   R^1 = $-C_6H_5$; $-C_6H_4CH_3$; $-C_6H_4OCH_3$

$R^1-(CH_2)_4-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3$	Aminoketon	Ammoniumsalz	Enamin	Iminiumsalz
$R^1 =$ CH_3	———	———	 7	 7 a
$R^1 =$ $CH_2C_6H_5$	———	———	 60	 60 a
$R^1 =$ $CH_2CH_2C_6H_5$	———	———	 61	 61 a
$R^1 =$ C_6H_{11}	———	———	 62	 62 a
$R^1 =$ $CH(CH_3)_2$	———	———	 59	 59 a

$R^1-(CH_2)_4-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3$	Aminoketon	Ammoniumsalz	Enamin	Iminiumsalz
$R^1 =$	 63 b	 63 c	———	———
$R^1 =$ (ada)	 64 b	 64 c	———	———
$R^1 =$	 58 b	———	———	 58 a
$R^1 =$	 67 b	———	———	 67 a
$R^1 =$	 68 b	———	———	 68 a
$R^1 =$	——— 69 b	———	———	———

$R^1-(CH_2)_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5$	Aminoketon	Ammoniumsalz	Enamin	Iminiumsalz
$R^1 = CH_3$	———	———	 8	 8 a
$R^1 =$ 	 65 b	 65 c	———	———
$R^1 =$	 66 b	 66 c	———	 66 a

Nur im Falle des 4-Anilinobutyl-phenyl-ketons (66 b) können ^{1}H-NMR-spektroskopisch sowohl die protonierte ringoffene (66 c) wie die cyclische Iminiumform 66 a nebeneinander beobachtet werden. Sonst ist für alle Verbindungen entweder die Ammonium- oder die Iminiumstruktur zu formulieren (vgl. S. 303).

Der Beweis der strukturellen Zuordnung gelingt eindeutig mittels IR- und ^{1}H-NMR-Spektroskopie sowie Massenspektrometrie.

Die Ammoniumsalze der ringoffenen Aminoketone weisen austauschbare $R_2NH_2^+$-Protonen im erwarteten Bereich auf, sie besitzen sowohl $NR_2H_2^+$-Valenzschwingungen (ca. 2700 cm^{-1}) als auch Carbonyl-valenzschwingungen (1700-1680 cm^{-1}) im IR-Spektrum.

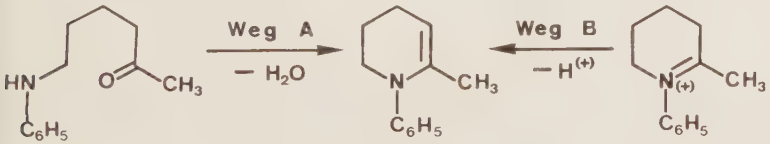
Im Massenspektrum sind die Molekülionen M^+ auffindbar, weiterhin ist für alle Phenylketone m/z 105 ($C_6H_5CO^+$) der Basispeak, und für Methylketone erfolgt entweder cyclisierende Wasserabspaltung zu den Iminiumverbindungen oder die charakteristische α-Spaltung mit M^+-43 (CH_3CO) für die ringoffenen Ketone.

Für die Iminiumverbindungen gilt analog die inverse Argumentation: Keine austauschbaren Wasserstoffatome im ^{1}H-NMR-Spektrum, keine $NR_2H_2^+$- und Carbonylschwingung im IR-Spektrum, aber dafür die Iminium-valenzschwingung im Bereich von 1700-1650 cm^{-1}.

Im Massenspektrum beginnt die Fragmentierung mit dem Basispeak, dem berechneten Molekülion. Es fehlen Hinweise auf Acetyl bzw. Benzoyl-gruppierungen.

5.4.2.2 1,3-Dipolare Cycloaddition zum chemischen Nachweis der Enaminzwischenstufe in der Ring-Ketten-Isomerie von Aminoketonen

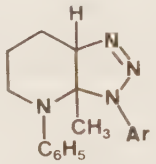
Das Verhalten der 6-Anilino-hexan-2-on - Derivate 58 b, 67 b und 68 b, die durch Säurezusatz in die cyclischen Iminiumsalze überführbar sind, wirft natürlich die Frage nach der Existenz des zugrundeliegenden Enamins auf. Mit keiner spektroskopischen Methode kann jedoch diese Form, auch nicht intermediär, beobachtet werden. Dennoch sollte die Möglichkeit der Enaminbildung gegeben sein, da die offenkettigen Verbindungen über das notwendige α-Wasserstoffatom zur Carbonylgruppe verfügen. Zwei Wege zum Nachweis der Enaminzwischenstufe stehen grundsätzlich zur Verfügung und werden am Beispiel der Verbindung 58 b diskutiert:



Entweder wird durch "Nicht-saure"-Katalyse das Kondensationswasser entfernt (Weg A) oder das Iminiumsalz mittels stöchiometrischer Menge Base im wasserfreien Milieu "neutralisiert" (Weg B).
Bloßes Erhitzen von 58 b am Wasserabscheider in Benzol oder Toluol führt zur Polymerisation des Ansatzes.
Erst der sehr schonende Einsatz von 5 Å - Molekularsieb (Merck Nr. 5705) führt zum Erfolg: IR-spektroskopisch sehr leicht zu verfolgen tritt nach einiger Zeit Dehydratisierung in benzolischer Lösung ein. Nach ca. 5 Std. ist sowohl die Carbonyl-valenzschwingung (1700 cm^{-1}) als auch die R_2NH-Valenzschwingung (3395 cm^{-1}) von 58 b völlig verschwunden. Dafür taucht die schwache Enamin-deformationsschwingung bei 1655 cm^{-1} auf (vgl. S. 315).
Der Versuch der Isolierung des Enamins 58 in Substanz scheitert an dessen Labilität. Auf Zusatz von wasserfreier etherischer Salzsäure fällt aus der benzolischen Lösung das Iminiumchlorid des Enamins 58 aus, welches durch Ionenaustausch in das bereits bekannte Perchlorat 58 a überführbar ist.

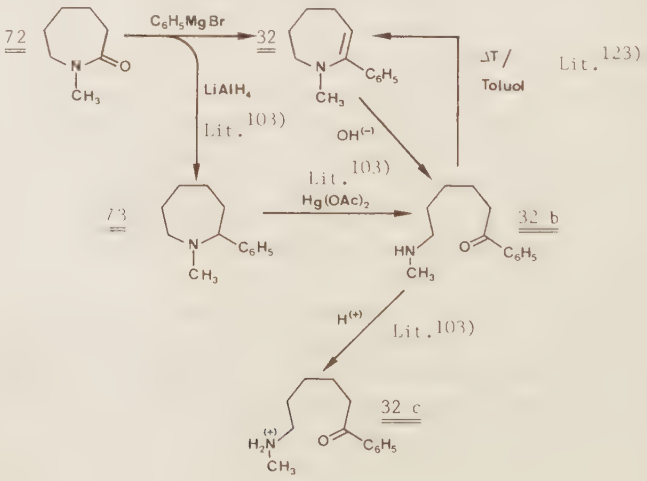
Der chemische Nachweis der Existenz des intermediären Enamins 58 gelingt durch Umsetzung mit 4-Nitrophenylazid (19). Wird die Lösung des Aminoketons 58 b in absol. Benzol oder Ether wie oben beschrieben über 5 Å - Molekularsieb über Nacht stehengelassen und dann mit frisch sublimiertem 19 versetzt, fällt das Cycloadditionsprodukt 70 an:

70



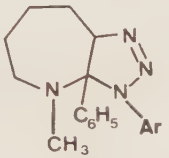
Es kann gezeigt werden, daß auch der Weg B zu 70 führt:
Äquimolare Mengen Iminiumsalz 58 a und DBU (1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en) 71 werden in absol. $CHCl_3$ unter Zusatz von 4-Nitrophenylazid über Nacht gerührt und ergeben das bekannte Addukt 70, allerings in wesentlich schlechterer Ausbeute.

Aus der Reihe der ε-sekundären Aminoketone wird ein weiteres Beispiel für die Anwendbarkeit der 1,3-dipolaren Cycloadddition zum chemischen Nachweis der Ring-Ketten-Isomerie ausgewählt.
Ausgehend von N-Methyl-ε-caprolactam (72) zeigt das folgende Reaktionsschema Synthese und Verhalten von 5-Methylaminopentyl-phenyl-keton (32 b) auf:



Die Anwendung des beschriebenen Verfahrens (absol. Benzol, Molekularsieb 5 Å, 5 Std.) führt auch im Falle des ε-Aminoketons 32 b zur schonenden Cyclisierung, zu 32, welches auch in Substanz erhalten werden kann[123]. Der Zusatz von 4-Nitrophenylazid zur benzolischen Lösung des Enamins liefert das erwartete Addukt 44:

44



44 ist identisch mit einer Probe, die aus der Umsetzung des freien Enamins 32 mit 4-Nitrophenylazid erhalten wird (vgl. S. 97).

Zusammenfassend läßt sich über die 1,3-dipolare Cycloaddition an cyclischen, alkyl- bzw. phenyl-substituierten Enaminen feststellen:

1. Die Addition erfolgt generell problemlos entsprechend der $E(C)_{HOMO}$ - Energien der Enamine von -8 bis -6,5 eV.
2. Kann aus offenkettigen Aminoketonen ein Enamin bzw. ein Iminiumsalz gebildet werden, erfolgt ebenfalls die Addition.
3. Der Nachweis der intermediären Enaminstruktur ist möglich, d.h. die Cycloaddition verläuft genügend schnell.

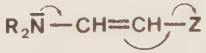
Im weiteren Verlauf der Arbeit soll auf der Grundlage der erhaltenen Kenntnisse versucht werden, die Reaktion auf sowohl desaktiviert als auch aktiviert substituierte Enaminsysteme zu übertragen.

---

123) W. Carruthers und R.A.W. Johnstone, J. Chem. Soc. 1965, 1653

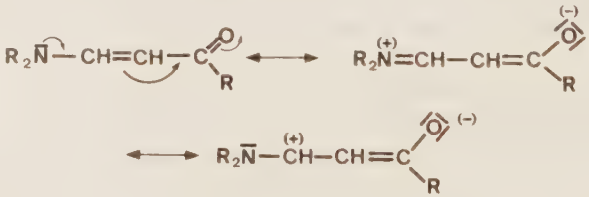
6 Cycloadditionsreaktionen an "Push-Pull"-Enaminen

Bisher konnte gezeigt werden, daß elektronenreiche Enamine, d.h. Enamine mit zusätzlichen $\ddot{X}$- oder C- Donorgruppen, die eine Anhebung des reaktionsbestimmenden E_{HOMO}(Enamin) bewirken, in schneller Reaktion mit 4-Nitrophenylazid (19) Cycloadditionsprodukte liefern.
Wird in ein Enaminsystem ein elektronischer Gegenspieler der Aminfunktion in Form einer Elektronenakzeptorgruppe (Z), wie Carbonyl, Nitril- oder Nitrofunktion eingebracht, so erfährt die Olefinbindung eine zusätzliche Polarisierung:



Systeme dieser Art wurden erstmalig synthetitisiert, um Diphenylbutadiene durch einen zusätzlichen Mesomerieeffekt zu stabilisieren; Roberts[124] führte hierfür den inzwischen wohlbekannten Ausdruck des "Push-Pull-Systems" ein.

Für den Fall des Carbonyl-Akzeptors werden die "Push-Pull"-Enamine auch als Enaminone bezeichnet, deren Eigenschaften als vinyloge Säurederivate auf folgender Mesomerie beruhen:



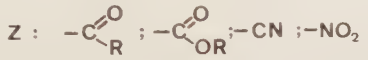
1,3-Dipolare Cycloadditionen an offenkettigen Systemen sind von verschiedenen Arbeitsgruppen bereits durchgeführt worden (vgl. Kap. 5.1), allerdings fehlen generalisierende Untersuchungen an höher substituierten Verbindungen. Es werden im folgenden die Anwendbarkeit der Azidaddition an acyclischen akzeptorsubstituierten Enaminen und die Übertragbarkeit der Reaktion auf geeignete cyclische Verbindungen überprüft.

---

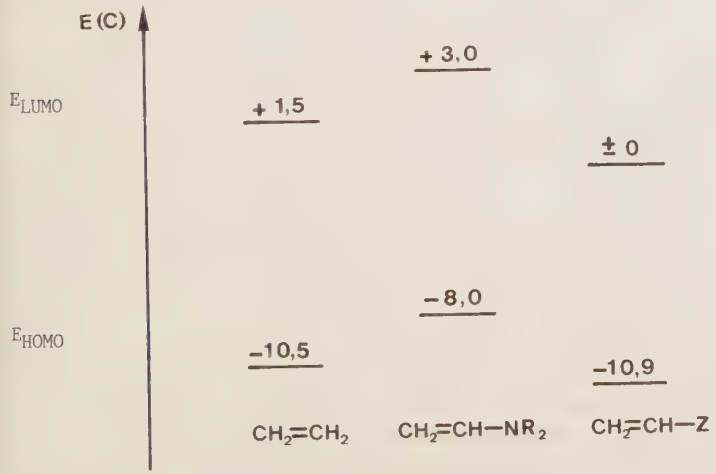
124) J.D. Roberts, Chemical Society Symposia, Bristol 1958 Special Publication No. 12, S. 111

6.1 Elektronische Eigenschaften Z-substituierter Enamine

Das elektronische Grundmuster der Enamine mit den Substituenten R = H, Alkyl oder Phenyl ist in vorstehenden Kapiteln bereits diskutiert worden. Welchen Einfluß übt nun ein Z-Substituent der Houk'schen Terminologie[6] auf dieses System aus?
Alle Vertreter dieses Typus sind durch ihre Fähigkeit als Elektronenakzeptor zu erhöhter Mesomeriebereitschaft charakterisiert:



Diese Eigenschaften spiegeln sich in der Lage der Grenzorbitale im Vergleich zum Enamingrundsystem wider:
Sowohl HOMO als auch LUMO erfahren eine deutliche Energieverminderung, wobei auf Grund des "Butadien-Charakters" aber die HOMO-LUMO-Trennung kleiner als im Ethen-System wird:

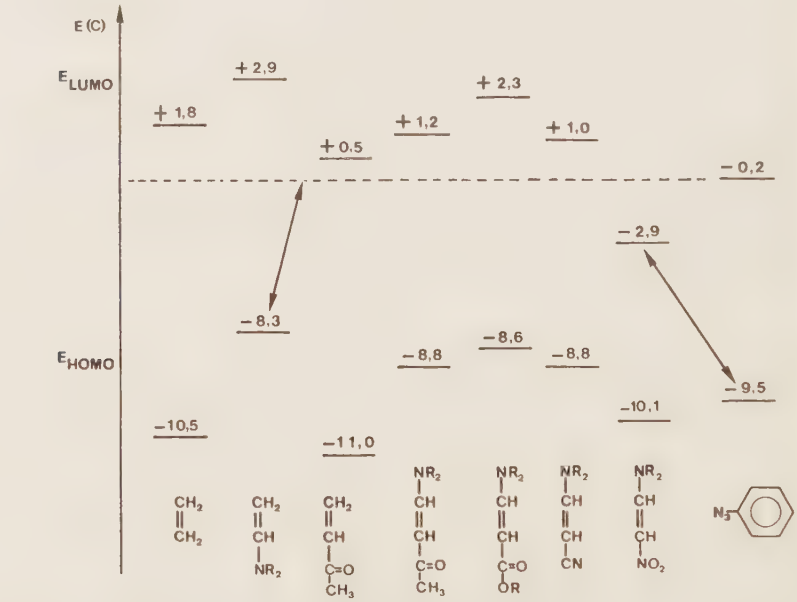


Diesem Grundverhalten wirkt antagonistisch der elektronische Effekt der Aminofunktion als $\ddot{X}$-Substituent entgegen; hierbei erfolgt die bekannte Orbitalverschiebung zu höheren Energiewerten. Im Extremfall, bei völlig

ausbalanciertem elektronischem Einfluß der beiden Substituenten, kann ein Ethen-analoges System erwartet werden, dem keinerlei elektronische Aktivierung zukommt.

In der Abbildung 12 werden die Effekte auf die Energie der Grenzorbitale dargestellt; die Energiewerte sind mittels CAMEO errechnet.

Abbildung 12



Die Abbildung macht bereits folgendes deutlich:

a) Die höchste Reaktionsgeschwindigkeit mit Phenylazid (1) ist für unsubstituierte Enamine zu erwarten (ΔE = 8,1 eV).

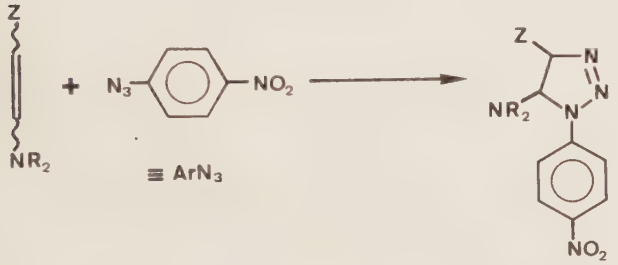
b) Der Einfluß eines elektronenziehenden Substituenten bewirkt eine Abnahme der Umsetzungsbereitschaft, da ΔE größer wird.

c) Nitroenamine, die über das tiefstliegende LUMO verfügen, addieren sich $HOMO_{Dipol}$-$LUMO_{Dipolarophil}$ kontrolliert an organische Azide.

d) Alle anderen "Push-Pull"-Enamine addieren sich in der für Enamine

typischen $HOMO_{Dipolarophil}$-$LUMO_{Dipol}$ gesteuerten Richtung an Azide.

d) Für alle Umsetzungen ist mit eindeutig regioselektivem Reaktionsverlauf zu rechnen, da die Energieunterschiede der beiden Alternativen genügend groß sind; die Bildung der 5-Amino-substituierten 1,2,3-Triazolinderivate sollte ausschließlich erfolgen[125]:

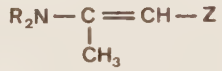


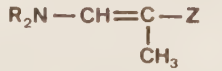
125) P.K. Kadaba, Adv. Heterocycl. Chem. 37, 351 (1984)

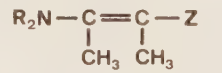
6.2 Umsetzungen Z-substituierter Aminoethenderivate in 1,3-dipolarer Cycloaddition mit 4-Nitrophenylazid

In den folgenden Kapiteln werden die Reaktionen der unterschiedlich substituierten acyclischen "Push-Pull"-Enamine mit 4-Nitrophenylazid (19) untersucht; und zwar folgender Einteilung gemäß:

Kapitel 6.2.1 Z = $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$; $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$; $-CN$; $-NO_2$

Kapitel 6.2.2  Z = $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$; $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$ $-CN$; $-NO_2$

Kapitel 6.2.3  Z = $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$; $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R$

Kapitel 6.2.4  Z = $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$; $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$

6.2.1 Synthese und Reaktionen Z-substituierter Aminoethenderivate

Die Synthese der erforderlichen Dimethylaminoethen-derivate

$(CH_3)_2N - CH=CH - Z$ $\quad Z = -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3;\ -\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5;\ -CN;\ -NO_2$

erfolgt nach Literaturangaben:

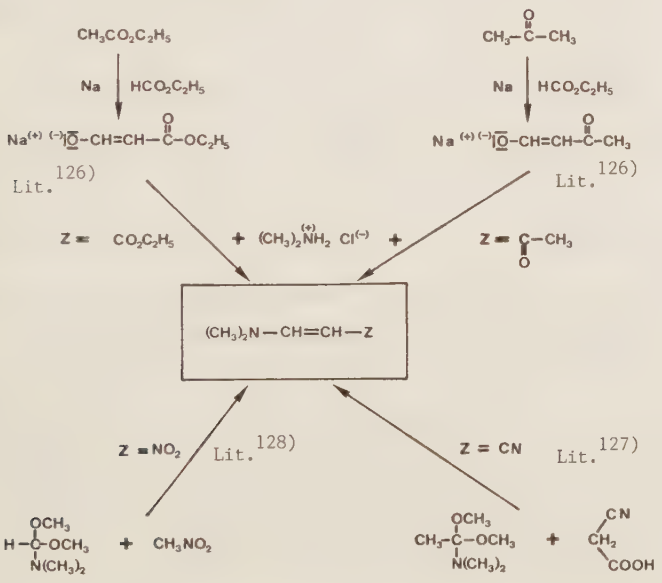
$(CH_3)_2N - CH=CH - \overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$ $\quad (74)^{126)}$

$(CH_3)_2N - CH=CH - \overset{O}{\overset{\|}{C}}-OC_2H_5$ $\quad (75)^{126)}$ in Analogie

$(CH_3)_2N - CH=CH - CN$ $\quad (76)^{127)}$

$(CH_3)_2N - CH=CH - NO_2$ $\quad (77)^{128}$

Die Übersicht zeigt die Synthesewege auf:



126) E. Benary, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 1573 (1930)

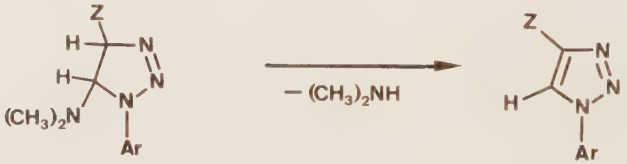
127) H. Breckbüller, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber und A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta 48, 1746 (1965)

128) T. Severin und B. Brück, Chem. Ber. 98, 3847 (1965)

β-Dimethylaminoacrylsäurenitril (76) wird nach Lit.[127] synthetisiert, allerdings unter Einsatz des leichter zugänglichen Dimethylformamid-dimethylacetals anstelle von Dimethylformamid-dineopentylacetal, wodurch die Ausbeute an 76 von 100% [127] auf 70% absinkt.

Die Theorie sagt als Produkte der $HOMO_{Enamin}$-$LUMO_{Azid}$ gesteuerten Reaktion die Bildung der 5-Dimethylamino-4,5-dihydro-1,2,3-triazol-derivate voraus:

Als isolierbare Endprodukte der Cycloaddition können diese Verbindungen in keinem Fall erhalten werden, da selbst unter schonendsten Bedingungen spontane Dimethylamin-Eliminierung eintritt unter Ausbildung des stabilen Triazolsystems:



Die folgende Tabelle führt die Umsetzungen, Bedingungen und Produkte auf (s. folgende Seite).

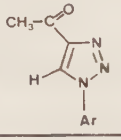
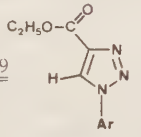
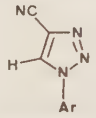
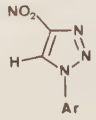
Die erhaltenen Ergebnisse bestätigen die Befunde von Pocar[129], der bei der Umsetzung von 1-Benzoyl-2-N-methylanilino-ethen mit verschiedenen Phenylaziden die entsprechenden 4-Benzoyl-substituierten 1,2,3-Triazole erhielt.

Die spontan auftretende Amineliminierung ist auch bei tiefer Temperatur (CO_2/Aceton-Kühlung der Reaktionslösung; -75 °C) nicht zu verhindern; offensichtlich ist der Gewinn an zusätzlicher mesomerer Stabilisierung beim Übergang vom Triazolin- zum Triazolsystem genügend groß, um die Aktivierungsenergie für die Aminabspaltung aufzubringen.

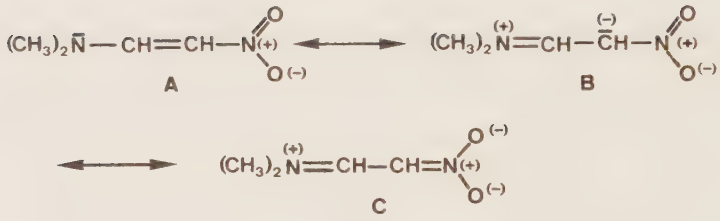
---

129) R. Fusco, G. Bianchetti, D. Pocar und R. Ugo, Gazz. Chim. Ital. 92, 1040 (1962)

Ergebnisse der Umsetzungen von 19 mit den Enaminen 74 -77:

"Push-Pull"-Enamin	Reaktions-bedingungen	Produkt	Ausbeute
$(CH_3)_2N-CH=CH-COCH_3$ 74	Raumtempera-tur; Ether; 5 Std.	78 	quantitativ
$(CH_3)_2N-CH=CH-CO_2C_2H_5$ 75	Raumtempera-tur; Ether; 5 Std.	79 	quantitativ
$(CH_3)_2N-CH=CH-CN$ 76	Raumtempera-tur; Ether; 120 Std.	80 	80%
$(CH_3)_2N-CH=CH-NO_2$ 77	Rückfluß Ethanol (100°C) 90 Std.	81 	25%

Auffällig ist das Verhalten des Nitroenamins 77: Erst nach prolongierter Reaktionsdauer bei erhöhter Temperatur kann in zudem noch schlechter Ausbeute das 4-Nitro-triazol (81) isoliert werden. Die Lage der beteiligten Grenzorbitale läßt Gegenteiliges erwarten (vgl. Abb. 12, S.128):
Die HOMO-LUMO-Trennungen der Verbindungen liegen bei ΔE = 7,3 - 7,8 eV für 74 - 76 und für das Nitroenamin bei ΔE = 7,1 eV!
Elektronisch zu begründen ist die zögernde Umsetzung somit nicht, es sei denn, der Ansatz für die einfache Betrachtung der Orbitalstruktur für 77 wäre nicht korrekt. Für das Nitroenamin können mehrere Grenzstrukturen formuliert werden, wobei der Form C besonderes Gewicht zukommt:



Untersuchungen von Rajappa[130] zeigen, daß tatsächlich die "Push-Pull"-Schreibweise der Grenzform C stark betont wird. Für die Betrachtung von 77 als 1,4-Diaza-butadien liefert CAMEO in grober Näherung für die Grenzorbitale $E(C)_{HOMO} = -11{,}4$ eV und $E(C)_{LUMO} = -0{,}4$ eV, d.h. eine Energielücke zum Azid-HOMO von 9,1 eV. Der tatsächliche elektronische Zustand des Nitroenamins kann natürlich nicht auf eine derartig simple Art und Weise widergegeben werden, dennoch deutet das Ergebnis an, daß den Nitroenaminen eine erhebliche Portion "echter Push-Pull"-Eigenschaften zuzusprechen ist. In diesem Sinne interpretiert, erstaunt die geringe Reaktionsbereitschaft in 1,3-dipolarer Cycloaddition nicht.

Überzeugend sind die Ergebnisse der Umsetzungen mit den "Push-Pull"-Enaminen 74-76: Der geringe Energieunterschied der HOMO's zum Ausgangsenamin (vgl. Abb. 12, S. 128) führt zu keiner Änderung im Reaktionsverhalten, das aus Kapitel 5 bekannt ist.
Es kann hierbei von einer typischen "Enaminreaktion" gesprochen werden, d.h. die Acetyl-, Ester- oder Nitrilfunktion vermögen nicht den elektronischen Donorcharakter der Aminogruppe zu kompensieren, dieses gelingt erst bei Einführung des Nitrosubstituenten.

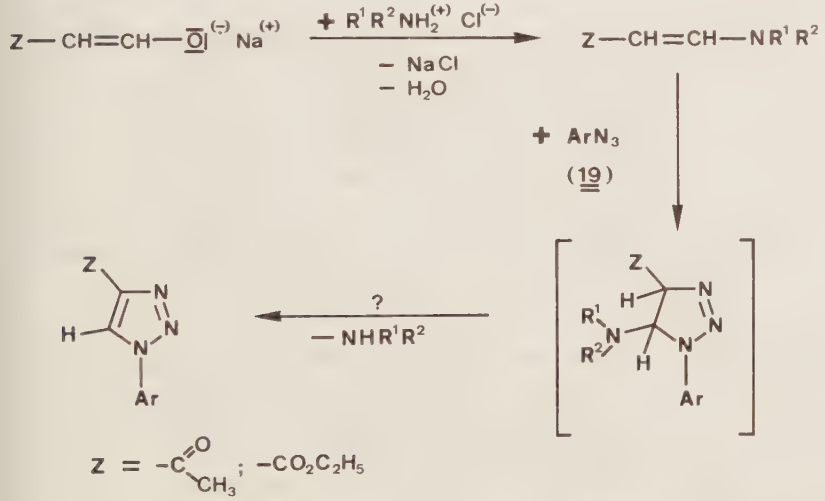
Die überraschend leichte Amineliminierung zu den Triazolderivaten wirft natürlich die Frage auf, in wieweit diese Reaktion eventuell vom Charakter des Aminsubstituenten abhängig sei.
Um dieses Problem zu klären, wird wie folgt verfahren:

---

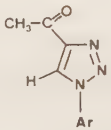
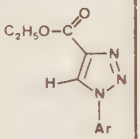
130) S. Rajappa, Tetrahedron 37, 1453 (1981)

Die Methode nach Benary[126] gestattet es, auf relativ einfachem Weg den Aminsubstituenten in den 3-Buten-2-on - derivaten und den Acrylsäureestern in weiten Grenzen zu variieren. Hierzu wird das Natriumsalz des Formylacetons bzw. Formylessigesters mit stöchiometrischen Mengen Aminhydrochlorid in absol. Ethanol über Nacht gerührt und das Filtrat mit 4-Nitrophenylazid versetzt. Der dünnschichtchromatographische Vergleich mit 78 bzw. 79 läßt Rückschlüsse auf die Umsetzung zu.

Die durchgeführten Untersuchungen lassen sich allgemein formulieren:



Die folgende Tabelle enthält die eingesetzten Enaminone und die erhaltenen Produkte.

Z = $-C(=O)-CH_3$		Z—CH=CH—NR^1R^2		Z = $-C(=O)-OC_2H_5$	
Produkt		R^1	R^2		Produkt
 78	82	H	H	90	 79
	83	H	CH_3	91	
	74	CH_3	CH_3	75	
	84	H	C_6H_5	92	
	85	H	$CH_2C_6H_5$	93	
	86	CH_3	C_6H_5	94	
	87	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$		95	
	88	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$		96	
	89	$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$		97	

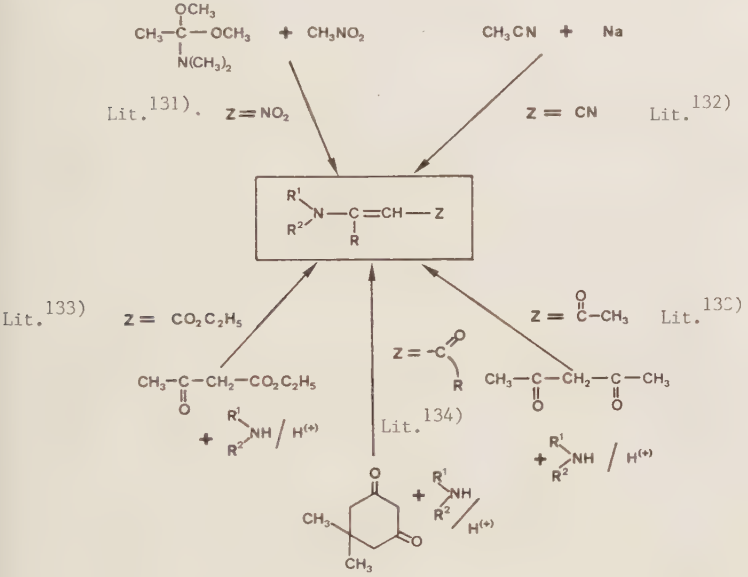
Die Variation der Aminsubstituenten führt in keinem Fall zu anderen Produkten als den unter Aminabspaltung gebildeten Triazolen 78 bzw. 79.

Die N-Methylanilino-substituierten Verbindungen 86 bzw. 94 werden erst beim Erhitzen unter Rückfluß gebildet, dann verläuft die Umsetzung mit 19 wie angegeben.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß kein Einfluß des Aminsubstituenten auf die Triazolbildung nachweisbar ist.

6.2.2 Synthese und Reaktionen Z-substituierter 2-Amino-propenderivate

Die Darstellung der eingesetzten Verbindungen wird aus folgender Übersicht deutlich:



Die Reaktionen mit 4-Nitrophenylazid (19) werden analog den Umsetzungen des vorstehenden Kapitels vorgenommen.
Die folgende Tabelle faßt die Ergebnisse zusammen:

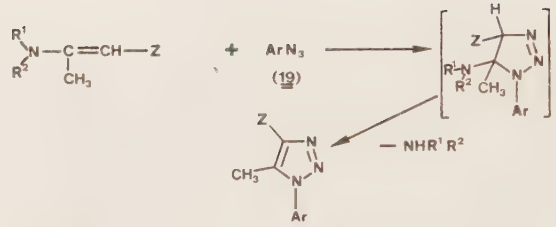
---

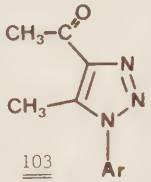
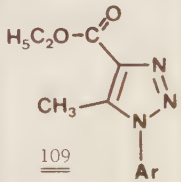
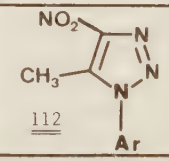
131) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Justus Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961)

132) R. Holzwart, J. Prakt. Chem. 39, 230 (1889); aus Beilstein 3, 660

133) H.W. Reinhardt, Dissertation Universität Düsseldorf

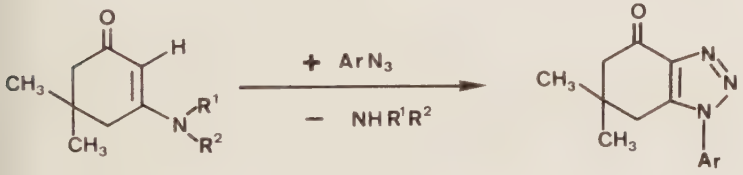
134) J. Herbke, Dissertation Freie Universität Berlin



Z		R^1	R^2	Bedingungen	Produkt
$-C(=O)-CH_3$	98	H	H	Raumtemperatur; Ether; 8 Std.	 103
	99	H	CH_3		
	100	CH_3	CH_3		
	101	H	$CH_2C_6H_5$		
	102	H	C_6H_5		
$-C(=O)-OC_2H_5$	104	H	H	Raumtemperatur; Ether; 8 Std.	 109
	105	H	CH_3		
	106	CH_3	CH_3		
	107	H	$CH_2C_6H_5$		
	108	H	C_6H_5		
-CN	110	H	H	Raumtemperatur Ether; 40 Std.	—
				80 °C; $CHCl_3$; 8 Std.	—
$-NO_2$	111	CH_3	CH_3	Raumtemperatur; Ether; 40 Std.	—
				100 °C; Ethanol; 40 Std.	 112

wiederum fällt sowohl die Leichtigkeit auf, mit der die Carbonylgruppen tragenden Enamine reagieren, als auch der hohe Reaktivitätsabfall des Nitroenamins 111. Die thermische Labilität des eingesetzten 2-Amino-crotonsäurenitrils (110) verhindert Aussagen über die Reaktionsfähigkeit der Verbindung zu treffen.
Das Verhalten der methylsubstituierten Enaminone entspricht dem der unsubstituierten Grundkörper (vgl. Kap. 6.2.1):
Es kann kein Primäraddukt nachgewiesen werden; die Amineliminierung aus den Zwischenprodukten ist ebenfalls unabhängig vom eingesetzten Amin und führt zu den Triazolen 103 bzw. 109. Auch diese Umsetzungen verlaufen quantitativ.

Dimedon-Enamine (113 - 115) gehören ebenfalls in die hier zu besprechende Substanzklasse, da sie über ein ß-Wasserstoffatom verfügen und ansonsten "quasi-alkyl-substituiert" sind.
Nach den bisher erhaltenen Ergebnissen liegt die Vermutung nahe, daß unter Amineliminierung das Tetrahydrobenzotriazol 116 gebildet wird:



R^1, R^2 = H : 113
R^1 = H, R^2 = CH_3 : 114
R^1, R^2 = CH_3: 115

116

Das Experiment zeigt zweierlei:

a) Es findet bei Raumpemperatur keine Umsetzung statt.

b) Nur das Dimethylaminoderivat 115 liefert unter den gewählten Bedingungen (Ethanol, 100 °C, 60 Std.) das Triazol 116.

Das Ergebnis überrascht um so mehr, wenn die $E(C)_{HOMO}$-Energien der Enaminone verglichen werden:

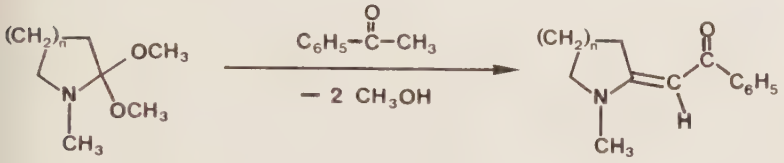
Enaminon	$E(C)_{HOMO}$ / eV	Reaktion
82	- 9,15	positiv
83	- 8,95	positiv
74	- 8,75	positiv
98	- 8,85	positiv
99	- 8,65	positiv
100	- 8,45	positiv
113	- 8,7	negativ
114	- 8,5	negativ
115	- 8,3	positiv

Die Reaktionen an den acyclischen Systemen 98 - 100 verlaufen außerordentlich leicht, trotz vergleichbarer Orbitalenergien zu den Dimedonderivaten 113 - 115. Begünstigt ist natürlich die Reaktion mit dem Dimethylamino-substituierten Enaminon, da die HOMO-Energie den höchsten Wert besitzt. Dennoch sollte eine mögliche sterische Behinderung wenn überhaupt, gerade bei diesem Substituenten zu erwarten sein.

Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopische Untersuchung der Ausgangsenaminone lassen keine Anhaltspunkte für das unerwartete Ausbleiben der Addition erkennen.

Vielleicht ließe sich durch die Berechnung der Energiehyperfläche der Reaktion das ungewöhnliche Verhalten erklären.

Weiterhin werden Systeme mit in die Betrachtung einbezogen, bei denen trotz Anwesenheit eines β-Wasserstoffatoms die Amineliminierung unwahrscheinlich ist:



n = 1 : 117
n = 2 : 118

n = 1 : 119
n = 2 : 120

Die exocyclischen, benzoylierten Enaminone 119 und 120 werden wie angegeben durch Umsetzung der Lactamacetale 117 bzw. 118 mit Acetophenon[135] dargestellt.
Beide Enamine ergeben bei Raumtemperatur kein Addukt; bei erhöhter Temperatur zersetzt sich 119, während 120 unverändert aus der Reaktion hervorgeht.

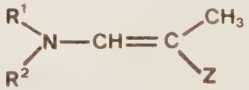
Aus der abgeschätzten Lage der HOMO's [E(C) = – 8,4 eV] kann keine Begründung für das Ausbleiben der Reaktion erhalten werden. Ebenfalls unbeantwortet bleibt die Frage, ob die Fähigkeit zur Amineliminierung doch wichtiger ist, als es bisher den Anschein hatte.
Um dieses Problem näher zu erörtern, werden im folgenden Enaminone untersucht, die keine β-ständigen Wasserstoffatome tragen, also zwangsläufig stabile Addukte mit 4-Nitrophenylazid ergeben sollten.

135) V. Virmani, M.B. Nigam, P.C. Jain und N. Amand, Indian J. Chem. 17 B, 472 (1979)

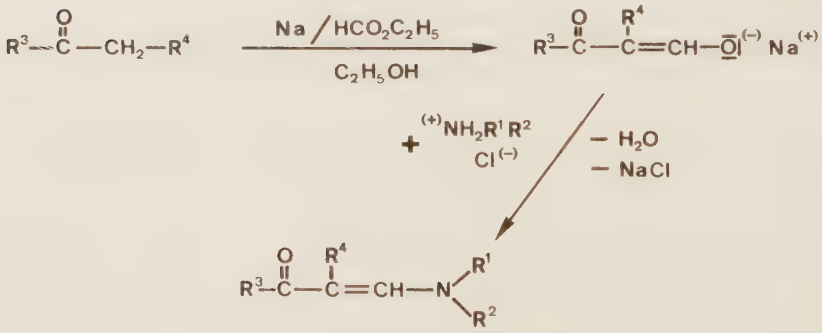
6.2.3 Synthese und Reaktionen Z-substituierter 1-Amino-propenderivate

Die Untersuchungen in diesem Kapitel beschränken sich auf Carbonylgruppen tragende Enamine (Z = $-CO-CH_3$; $-CO-R$), da einerseits β-Aminomethacrylsäurenitril-Derivate in 1,3-dipolarer Cycloaddition mit Aziden bereits eingesetzt wurden[136] und andererseits das analoge N,N-Dimethyl-2-nitropropenylamin (121) keinerlei Reaktivität gegenüber 4-Nitrophenylazid (19) zeigen kann, da es sich unter den Reaktionsbedingungen (Ethanol, 100 °C, 100 Std.) zersetzt.

Für die eingesetzten 1-Amino-propenderivate entfällt zwangsläufig die Möglichkeit der Stabilisierung der Triazolinaddukte durch Aminelimination, so daß bei Umsetzungen dieser Art erstmalig das Zusammenspiel aus elektronischen und sterischen Faktoren direkt zu beobachten sein sollte:



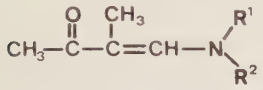
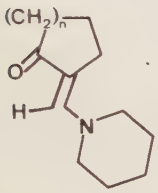
Die Synthese der eingesetzten Verbindungen erfolgt grundsätzlich nach dem von Benary[126, 137] vorgeschlagenen Weg:



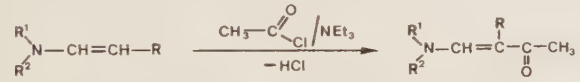
136) F. Texier und J. Bourgois, J. Heterocycl. Chem. 12, 505 (1975)

137) E. Benary, H. Meyer und K. Charisius, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 59, 108, 600 (1926)

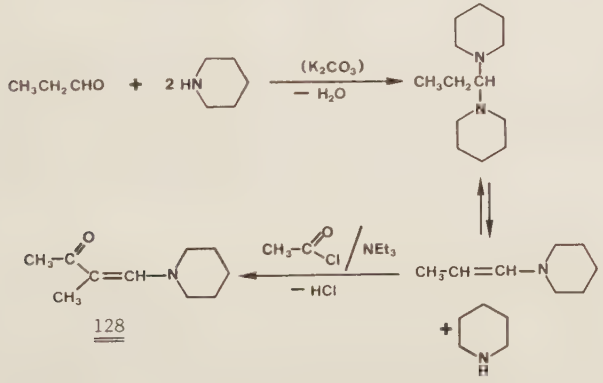
In dieser Reaktionsfolge werden dargestellt:

	$R^1, R^2 = H, H$	122
	$= H, CH_3$	123
	$= CH_3, CH_3$	124
	$n = 1$	125
	$n = 2$	126
	$n = 3$	127

Ein weiterer prinzipiell möglicher Syntheseweg besteht in der nachträglichen Einführung der Acetylgruppierung in das Enaminsystem bei tertiären Aminogruppen:



Die Präparation des einfachsten Vertreters dieses Typs zeigt die Problematik des Verfahrens auf:

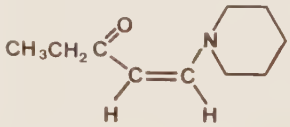


128

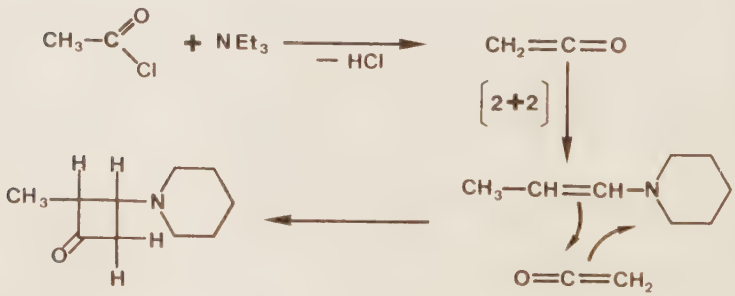
Propionaldehyd wird mit Piperidin in Gegenwart von Kaliumcarbonat nach Mannich[138] zum Aminal umgesetzt und das im Gleichgewicht vorliegende Aldehydenamin nach Standardvorschriften[139] unter Triethylamin-Katalsye mittels Acetylchlorid versucht, zu 128 zu acylieren.

Die spektralen Daten der erhaltenen schwach gelb gefärbten Flüssigkeit zeigen jedoch, daß das erwartete acylierte Enamin 128 nur in untergeordneter Menge entstanden ist, hauptsächlich aber eine isomere Verbindung 129 mit Propionylgruppierung und zwei olefinischen vicinalen, cis angeordneten Wasserstoffatomen:

129



Die Betrachtung des Reaktionsmechanismus der Acylierung erklärt die unerwartete Produktbildung. Hünig[54] zeigt auf, daß für enolisierbare Säurechloride unter Triethylaminkatalyse die Bildung eines Ketens, das sich dann in einer [2+2]-Cycloaddition (für Keten thermisch erlaubt) an das Enamin addiert, möglich ist[140]:

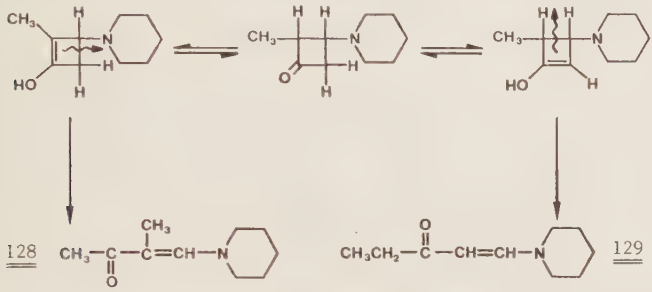


138) C. Mannich und H. Davidsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 69 B, 2106 (1936)

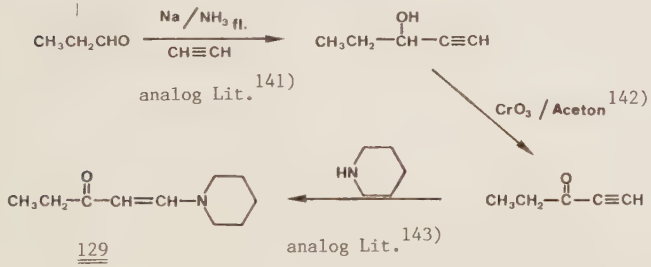
139) Organikum, S. 531, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1974

140) R. Huisgen und P. Otto, J. Am. Chem. Soc. 91, 5922 (1969)

Die gebildeten Cyclobutanon-Derivate sind nur im hochsubstituierten Zustand isolierbar und spalten gewöhnlich bei der destillativen Aufarbeitung die nicht enolisierbare Cyclobutan-Bindung:



Die unabhängig durchgeführte Synthese von 129 beweist die Richtigkeit des Mechanismus:



Die spektralen Daten des erhaltenen 1-Piperidino-1-penten-3-on sind mit 129 identisch, ebenfalls das Verhalten gegenüber 4-Nitrophenylazid (s.u.).

---

141) K.N. Campbell, B.K. Campbell und L.T. Eby, J. Am. Chem. Soc. 60, 2882 (1938)

142) K. Bowden, I.M. Heilbron, E.R.H. Jones und B.C.L. Weedon, J. Chem. Soc. 1946, 39

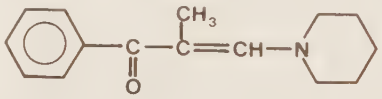
143) K. Bowden, E.A. Braude, E.R.H. Jones und B.C.L. Weedon, ebenda 1946, 45

Es wird deutlich, daß dieser gewählte Reaktionsweg nur unter Berücksichtigung der Struktur der Säurechloridkomponente sinnvoll ist, d.h. bei der Verwendung

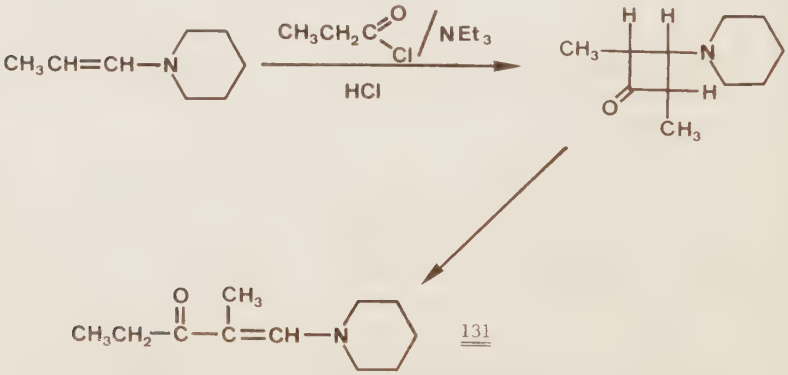
a) nicht enolisierbarer Säurechloride oder

b) solcher Säurechloride, die ein symmetrisches Cyclobutanon-Primäraddukt bilden.

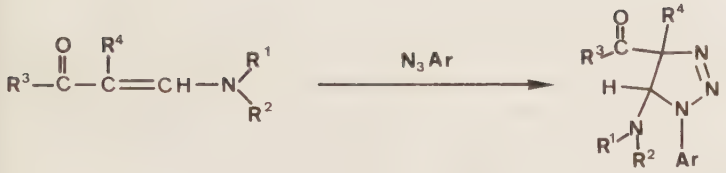
Tatsächlich liefert die Reaktion von 1-Propenyl-piperidin mit Benzoylchlorid / Triethylamin in guter Ausbeute das benzoylierte Enamin 130:

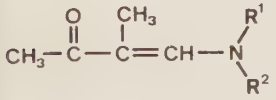
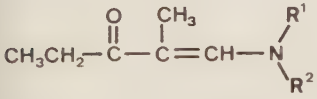
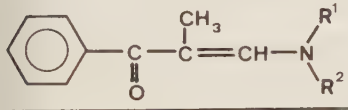
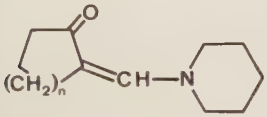
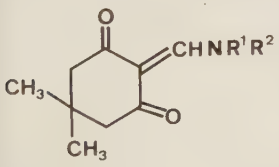
130 

Ebenfalls erwartungsgemäß verläuft die Acylierung des Piperidinoenamins mit Propionylchlorid / Triethylamin:



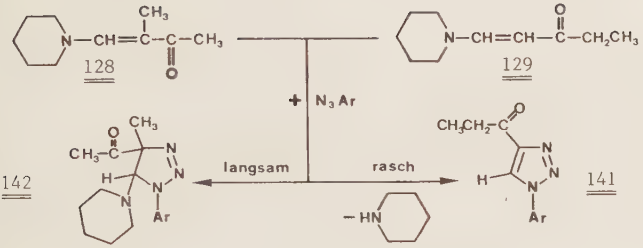
Die Umsetzungen der 1-Amino-propenderivate unter Standardbedingungen (absol. Ether, Raumtemperatur, 24 Std., frisch sublimiertes Azid 19 : Enaminon 1:1) liefern die erwarteten Triazolinderivate 133 - 140. Nachstehende Tabelle faßt die Ergebnisse zusammen:



Enaminon	R^1	R^2		$E(C)_{HOMO}$	Produkt
	H	H	122	- 8,85	133
	H	CH_3	123	- 8,65	134
	CH_3	CH_3	124	- 8,45	135
			131	- 8,40	136
			130	- 8,60	in Spuren (137)
	n = 1		125	- 8,40	138
	n = 2		126	- 8,25	139
	n = 3		127	- 8,20	140
	CH_3	CH_3	132	- 8,90	—

Die Addukte mit 4-Nitrophenylazid (19) werden durchweg in guten Ausbeuten erhalten; es sind relativ stabile Verbindungen, die sich erst oberhalb ihres Schmelzpunktes unter N_2-Abspaltung zersetzen.
Es wird deutlich, daß die Möglichkeit der Amineliminierung keine notwendige Bedingung für die Azidaddition an Enaminone darstellt, da die erhaltenen Addukte grundsätzlich stabil genug sind, um isolierbar zu sein. D.h. die beobachtete Bildung der Triazole 78 - 81, 103, 109, 112, 116 und 141 kann nicht durch inhärente Instabilität der Triazolinprimäraddukte begründet werden, sondern durch die zusätzliche Stabilisierung des Carbonyl-substituierten aromatischen Triazolsystems.

In der Übersicht sind die berechneten HOMO-Energien der Enaminonverbindungen mit aufgeführt. Das Ausbleiben der Addition an die Biscarbonyl-substituierte Enamingruppierung der Struktur 132 legt nahe, von einer energetischen Schwelle der Addition zu sprechen, die im Bereich um -9 eV anzusiedeln wäre. Bei einer HOMO-LUMO-Trennung von somit $\Delta E \simeq 9$ eV (bezogen auf $LUMO_{Phenylazid}$) kann davon ausgegangen werden, daß die Addition von der Energielage der Grenzorbitale gerade noch realisierbar ist, allerdings besonders anfällig gegenüber solchen Faktoren wird, die eine Stabilisierung des Systems verhindern oder gar unmöglich machen, als da wären sterische und kinetische Parameter.
Die Bedeutung des sterischen Einflusses auf die Addition kann an folgendem Beispiel demonstriert werden:
Durch Acylierung von 1-Propenyl-piperidin entsteht ein Gemisch der Isomeren 128 und 129 (vgl. S. 145). Die $E(C)_{HOMO}$-Energien betragen -8,45 bzw. -8,7 eV. Diese Werte sind plausibel, wenn man berücksichtigt, daß die Methylgruppe direkt an der Alkendoppelbindung die Elektronendichte erhöht und somit die HOMO-Energie ansteigt. 128 sollte somit schneller als 129 mit 19 reagieren, da es die niedrigere HOMO-LUMO-Trennung aufweist. Genau das Gegenteil ist der Fall; 129 bildet in rascher Reaktion das 4-Propionyl-1,2,3-triazol (141), während erst in langsamer Reaktion das Triazolin 142 entsteht:



Die Beschreibung der Reaktionsgeschwindigkeiten sind nur relativ für die beiden Isomeren zu sehen, eine absolute Bestimmung erfolgt nicht.

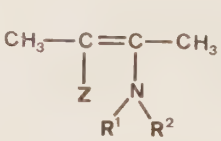
Als Ergebnis ist festzuhalten, daß sterisch weniger anspruchsvolles 129 trotz größerer Energielücke sehr viel schneller mit 4-Nitrophenylazid reagiert als das "sterisch beladene" Isomer 128.

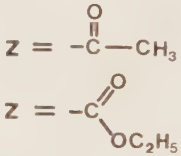
Die Umsetzung des benzoylierten Enamins 130 mit 19 kann in Analogie zu den Ergebnissen des Kapitels 6.2.2 gesehen werden: Dort gelang es nicht, benzoylierte Enamine umzusetzen, und auch die durch einen Methylsubstituenten zusätzlich aktivierte Verbindung 130 reagiert nur in untergeordnetem Maße (nur massenspektrometrisch nachweisbar zum Addukt 137).
Eine tiefergehende Diskussion dieses "Benzoyl-Effektes" erfolgt im Kapitel 6.3.2 .

Wird im nächsten Schritt die Enamindoppelbindung persubstituiert, d.h. das $HOMO_{Enaminon}$ weiter angehoben, bleibt dennoch ungewiß, ob trotz der günstigeren Orbitallage die sterischen Wechselwirkungen der Addenden untereinander die Addition zulassen.

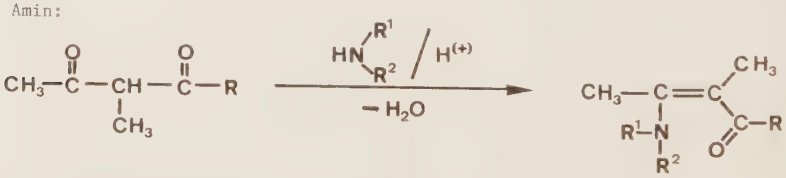
6.2.4 Synthese und Reaktionen Z-substituierter 2-Amino-2-butenderivate

Diese Enaminklasse umfaßt die völlig substituierten und damit sterisch anspruchsvollsten "Push-Pull-Olefine":





Die Synthese der benötigten Enaminone folgt der allgemeinen Methode der Enamindarstellung aus 1,3-Dicarbonylverbindung und entsprechendem Amin:



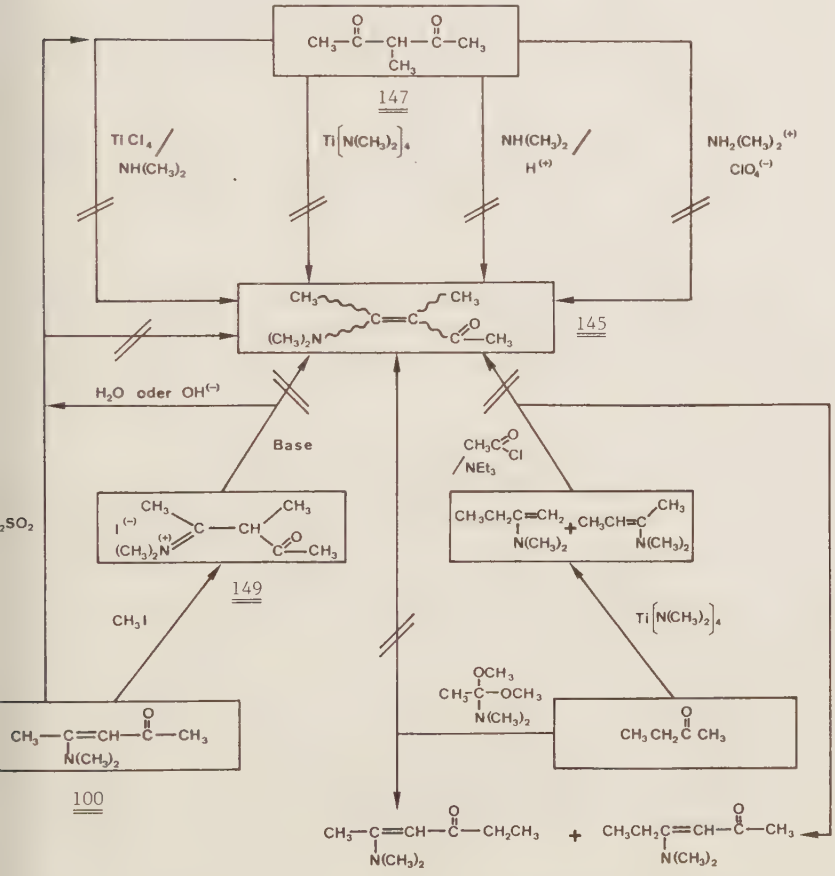
R= $-CH_3$: 147

R= $-OC_2H_5$: 148

R	R^1	R^2	Enaminon
CH_3	H	H	143
CH_3	H	CH_3	144
CH_3	CH_3	CH_3	(145) —
OC_2H_5	H	H	146
OC_2H_5	H	CH_3	—
OC_2H_5	CH_3	CH_3	—

3-Methyl-pentan-2,4-dion (147) reagiert mit Ammoniak und Methylamin, während 2-Methyl-3-oxo-butansäureethylester (148) nur mit Ammoniak zum entsprechenden Enaminon umsetzbar ist.

Da eine direkte Einführung des Dimethylaminsubstituenten nicht zu erzwingen ist, werden unterschiedliche Wege beschritten, die zur Bildung von 145 führen sollten; dennoch gelingt es nicht, diese Verbindung in Substanz zu isolieren:



Die Reaktion ist nicht in die gewünschte Richtung zu drängen, selbst mit dem hochreaktiven Titan(IV)-tetrakis(dimethylamid), das nach White[144, 145] besonders zur Synthese sterisch anspruchsvoller Enamine dient, gelingt die Umsetzung nicht.
Wie sehr das System versucht, dem "Strain" der Enaminstruktur 145 zu begegnen, zeigt das Ergebnis der Kondensation des Essigsäuredimethylamidacetals mit Ethylmethylketon. Es entsteht in guter Ausbeute das 5-Dimethylamino-4-hexen-3-on durch Reaktion an der leichter zugänglichen Methylgruppe.
Nach von Grätz[146] durch Reaktion von Methyliodid mit 4-Dimethylamino-3-penten-2-on (100) erhaltenes Iminiumsalz 149 kann nicht hydrolytisch ($NaHCO_3$-Lösung) in das freie Enaminon 145 überführt werden. Es tritt sofortige Hydrolyse der Enaminfunktion unter Bildung von 3-Methyl-acetylaceton 147 ein.
Bei dem Versuch im wasserfreien Milieu aus 149 mittels DBU (71) das Enaminon 145 intermediär freizusetzen und in 1,3-dipolarer Cycloaddition mit 19 abzufangen, wird in Ethanol bei Raumtemperatur keine Umsetzung beobachtet. Bei erhöhter Temperatur (100 °C) tritt unkontrollierte Polymerisation des Ansatzes ein.

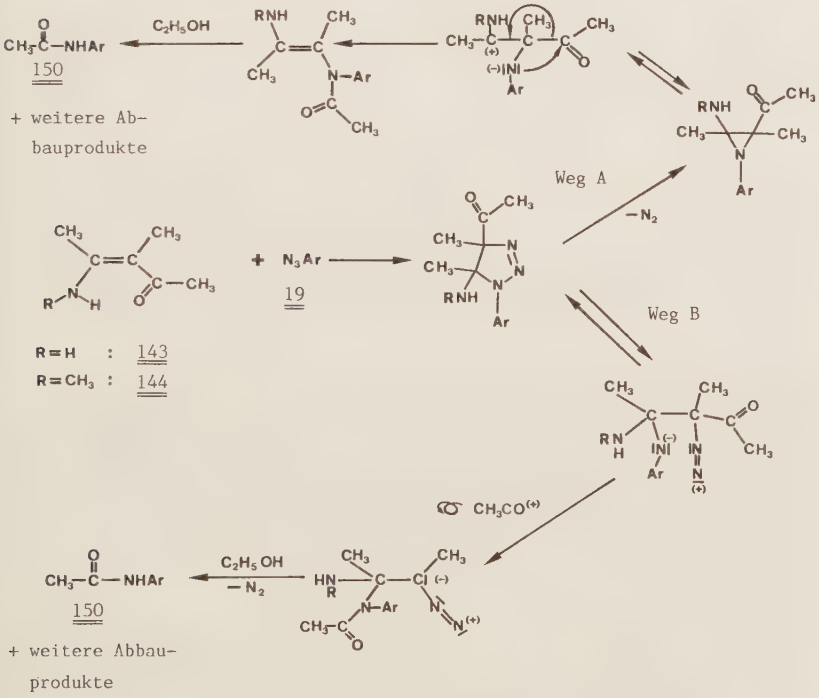
Die Umsetzungen von 143 bzw. 144 mit 4-Nitrophenylazid (19) führen unter den Standardbedingungen bei Raumtemperatur nicht zum Erfolg. Erst bei erhöhter Temperatur (100 °C) in Ethanol kann die Bildung eines Umsetzungsproduktes dünnschichtchromatographisch beobachtet werden. Der für ein erwartetes Triazolinaddukt überraschend hohe Schmelzpunkt (210 °C) ohne Zersetzung deutet bereits auf einen unvorhersehbaren Reaktionsverlauf hin, der durch die erhaltenen spektralen Daten verdeutlicht wird:

a) IR-Spektroskopie: (KBr gegen KBr)
   -NH-Valenzschwingung: 3310, 3290 cm^{-1}
   -CO-NH-Valenzschwingung: 1680 cm^{-1}
b) ^{1}H-NMR-Spektroskopie:
   1H austauschbar 10,54 ppm (Singulett)
   4H Aromat (AA',BB'-System)
   3H 2,12 ppm (Singulett)

144) W.A. White und H. Weingarten, J. Org. Chem. 32, 313 (1967)
145) W.A. White und M.C. Miles, J. Org. Chem. 33, 1506 (1968)
146) J.G. von Grätz, Dissertation Universität Marburg, 1976

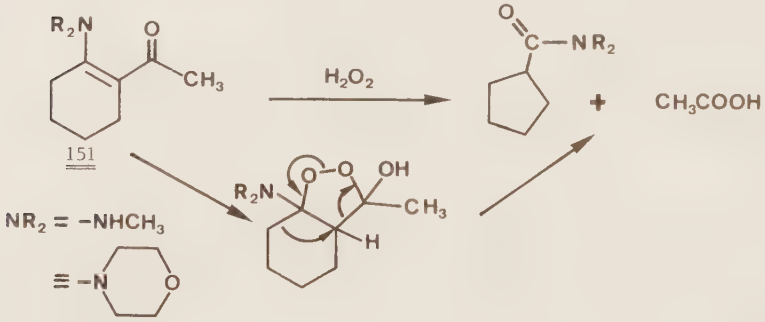
c) Massenspektrometrie: Ion der höchsten Masse M^+: m/z 180
Fragmentierung: $M^+ - 15$; $M^+ - 42$
Basispeak: m/z 43 und m/z 108

Im Verlauf beider Umsetzungen wird das gleiche Produkt gebildet, daraus folgt, daß die Struktur unabhängig vom eingesetzten Aminsubstituenten sein muß. Alle Daten deuten auf 4-Nitroacetanilid (150) hin, was durch Vergleich mit einer Probe der Substanz, die aus Acetanhydrid und 4-Nitroanilin dargestellt wurde, zweifelsfrei bewiesen werden kann.
Aus der Zusammensetzung der Substanz muß für den Mechanismus gefolgert werden, daß primär das Azid tatsächlich cycloaddiert und erst in einer Folgereaktion unter C-C-Bindungsspaltung 150 gebildet wird:



Für beide vorgeschlagenen Wege muß eine Übertragung der Acetylgruppierung auf das Stickstoffatom N_1 des Azids stattfinden; wobei ungeklärt bleibt, ob zuerst eine Aziridinbildung (Weg A) oder eine Ringöffnung zur Diazostruktur des Weges B stattfindet.

Russische Autoren beobachten bei der Reaktion des Enamins 151 mit H_2O_2 eine Umlagerungsreaktion, die auf den ersten Blick erstaunlich viel Ähnlichkeit aufweist[147]:



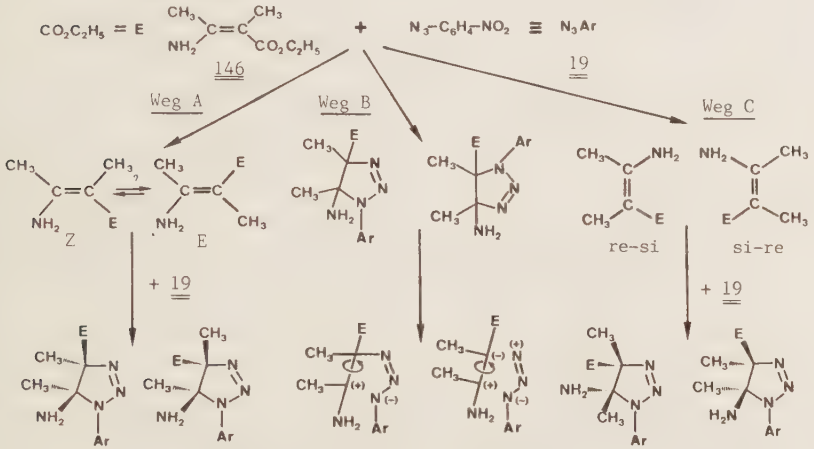
Die Übertragung auf die Bildung von 150 ist jedoch nicht möglich, es sei denn, man zieht die äußerst unwahrscheinliche analoge [3+3]-Addition mit in Betracht.
Ohne weiterreichendes experimentelles Material kann zur Zeit keine gesicherte Aussage über den möglichen Reaktionsverlauf gemacht werden.

3-Amino-2-methyl- croton säureethylester (146) reagiert mit 19 unter Standardbedingungen in der gewohnten Weise.
Die Analyse des ^{1}H-NMR-Spektrums gibt aber ein überraschendes Ergebnis: Anstelle des erwarteten Signalmusters erscheinen alle Signale des Aliphatenbereiches verdoppelt und die Intensität des aromatischen AA',BB'-Systems entspricht 8 Wasserstoffatomen. Weiterhin sind 2x NH_2-Wasserstoffatome mit D_2O austauschbar und sichern somit das Vorliegen eines isomeren Adduktgemisches 152.

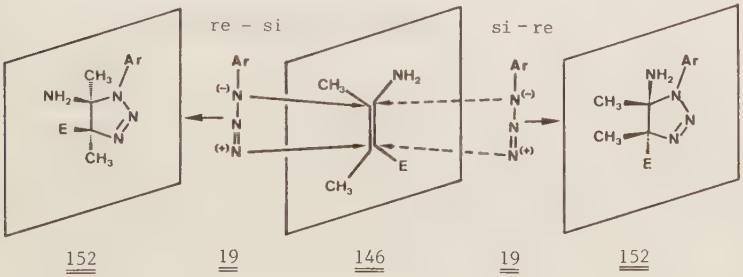
---

147) L.P. Vinogradova und S.I. Zav'yalov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1966, 1795
s. auch Lit.[47] Seite 418, 426

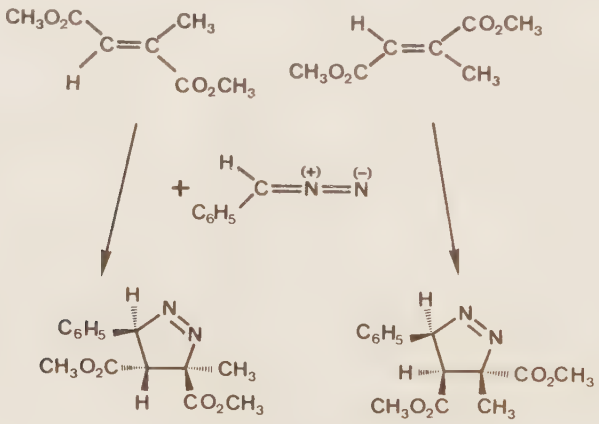
Wie kann dieses unerwartete Ergebnis interpretiert werden?
Grundsätzlich können bei der Umsetzung von Aziden mit unsymmetrischen Enaminonen verschiedenartige Isomeren gebildet werden:



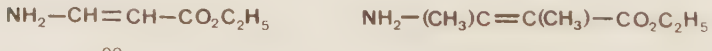
Ohne weiteres kann vorerst nur der Weg C ausgeschlossen werden, da die Addition von 19 an die enantiotopen Seiten des Enaminons 146 zu ^{1}H-NMR-spektroskopisch nicht direkt unterscheidbaren Enantiomeren führt:



Erst bei Einführung eines weiteren asymmetrischen Zentrums, d.h. bei Bildung diastereomerer Addukte, kann der re- bzw. si-Angriff durch die Produktbildung bewiesen werden, wie die 1,3-dipolaren Cycloadditionen von prochiralen Diazoverbindungen an geeignete Dipolarophile zeigen[148, 149]:



Auf dem Weg B erfolgt die Bildung regioisomerer Triazoline.
Nach den Prinzipien der Grenzorbitaltheorie können Regioisomere dann erwartet werden, wenn die Atomorbitalkoeffizienten der Reaktionszentren ähnliche Größen besitzen.

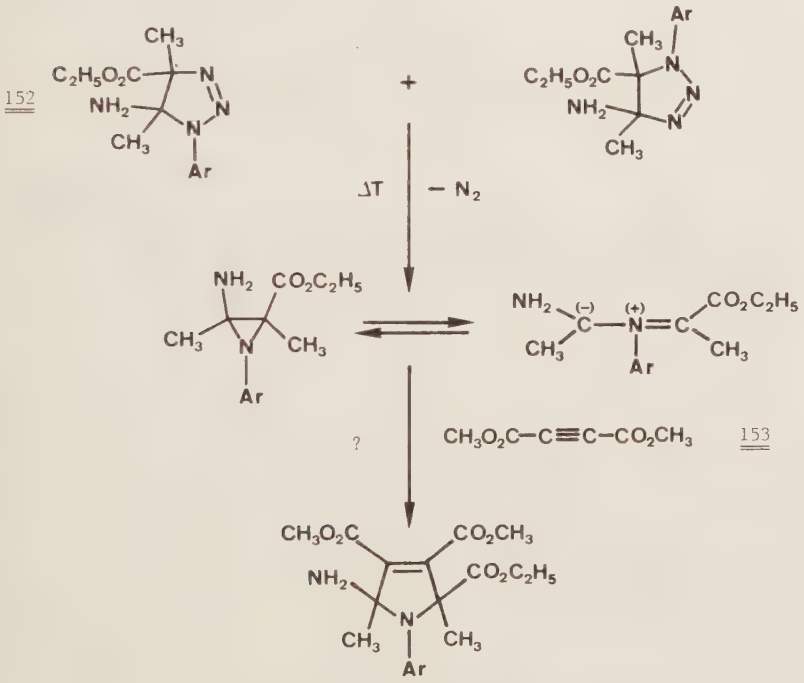


90 146

Der Vergleich der beiden Enaminsysteme 90 und 146 führt zu dem Schluß, daß durch das Einbringen der beiden Methylgruppen in das System 90 keine Änderung der Orbitalkoeffizienten zu erwarten ist, die der Polarisierung des unsubstituierten Enaminons 90 entgegen wirkt. Außer der Anhebung der Grenzorbitalenergien sollte keine Veränderung elektronischer Art eintreten.

148) P. Eberhard und R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1971, 4337, 4343
149) J.H. Atherton und R. Fields, J. Chem. Soc. (C) 1968, 1507

Für die Gruppe der Z-substituierten 1-Amino-ethen-Derivate konnte gezeigt werden, daß ausschließlich regiospezifische Addition unter Bildung von 5-Amino-triazolinen eintritt.
Es erscheint somit sehr unwahrscheinlich, daß durch Einführung der beiden Methylsubstituenten die Bildung regioisomerer Addukte ermöglicht werden sollte.
Trotzdem wurde der Versuch unternommen, anhand chemischer Umsetzungen entscheiden zu können, ob entgegen allen theoretischen Überlegungen doch Regioisomere gebildet worden waren.



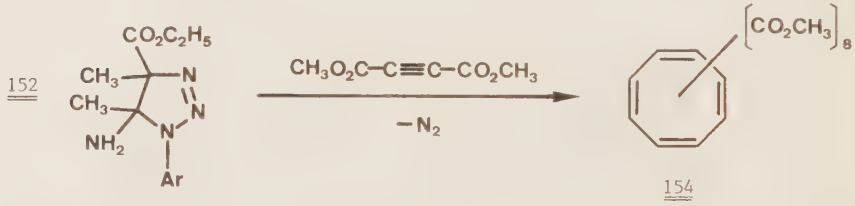
Durch photochemisch oder thermisch induzierte N_2-Abspaltung können 1,2,3-Triazoline in Aziridine überführt werden[150].

150) J.A. Deyrup, in A. Weissberger und E.C. Taylor (Hrsg.) The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol. 42 part 1, S. 52, 131, Wiley New York, 1983

Diese liegen unter den Reaktionsbedingungen durch Spaltung der C_2-C_3-Bindung im Gleichgewicht mit den Azomethinyliden[150]. Arbeiten von Huisgen zeigen, daß diese 1,3-Dipole z.B. mit Acetylendicarbonsäureestern abfangbar sind[151].

Unter der Voraussetzung, daß die Bildung des Aziridins und des Azomethinylids stereochemisch einheitlich verläuft, würden nur im Fall der regioisomeren Triazoline keine isomeren 3-Pyrrolidine gebildet werden, während diastereomere Triazoline isomere Additionsprodukte liefern sollten.

Die Richtigkeit der Überlegungen kann jedoch experimentell nicht bestätigt werden, da unter den gewählten Reaktionsbedingungen (Acetylendicarbonsäuredimethylester in großem Überschuß als Lösungsmittel für 152, 100 °C, 5 Std.) zwar N_2-Entwicklung eintritt, als einzig isolierbares Produkt aber nur das Tetramere des eingesetzten Esters erhalten werden kann:

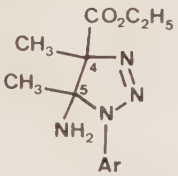
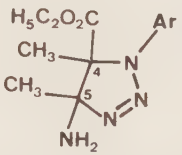


152 154

Die Auswertung der ^{13}C-NMR-Spektren des Isomerengemisches 152 läßt ebenfalls keine zweifelsfreie Entscheidung über die Art der vorliegenden Isomerie zu, da die chemischen Verschiebungen der quartären Kohlenstoffatome C_4 und C_5 zwar deutliche Unterschiede zeigen, jedoch paarweise sehr ähnliche Werte ergeben:

---

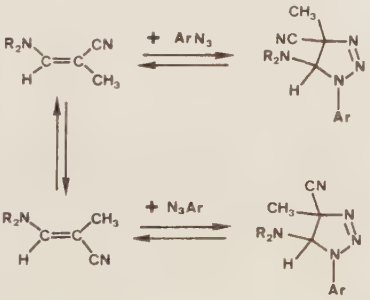
151) R. Huisgen, W. Scherer, G. Szeimies und H. Huber, Tetrahedron Lett. 1966, 397

^{13}C - NMR-Daten ($CDCl_3$, TMS, ppm)	 152 	
Berechnet (Lit.[88,110])	C - 4 81,0	C - 4 91,7
	C - 5 91,5	C - 5 79,3
Gefunden	90,17 ; 88,78 ; 79,51 ; 78,33	

Weiteren ^{13}C-NMR-Meßmethoden steht die Labilität der Verbindungen entgegen, da bereits nach ca. 8 Std. in Lösung merkliche Veränderungen bei der Meßtemperatur beobachtet werden.

Unabhängig davon, ob Regioisomere gebildet wurden, besteht grundsätzlich weiterhin die Möglichkeit der nachträglichen Isomerisierung bereits gebildeter Triazolinaddukte durch vollständige oder teilweise Rückreaktion (als "1,3-Dipolare Cycloreversion" aufzufassen[152]) zu den Edukten. Für beide Alternativen sind Beispiele bekannt:

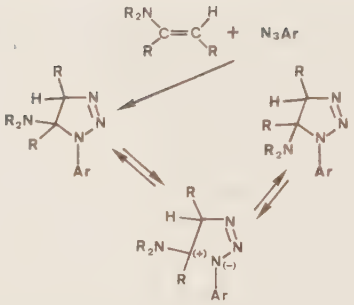
Reversible 1,3-dipolare Cycloaddition nach Texier[153]



152) G. Bianchetti und R. Gandolfi, in A. Padwa (Hrsg.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Vol. 2, S. 451, Wiley New York, 1984

153) J. Bourgois, F. Tonnard und F. Texier, Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 2025

Nachträgliche Isomerisierung nach Bianchetti (Lit.[154])



Während Texier[153] den Erhalt von isomeren Addukten durch einen reversiblen Verlauf der Reaktion erklärt, neigt die Arbeitsgruppe um Bianchetti[154] einer nicht vollständigen Dissoziation, sondern nur zur Spaltung der N_1-C_5-Bindung zu.
Argumente für eine potentielle "nachträgliche Isomerisierung" ergeben sich aus der notwendig langen Reaktionszeit (ca. 8 Tage) verbunden mit der guten Etherlöslichkeit von 152. Erst auf Zusatz von Diisopropylether fällt das Triazolingemisch aus.

Durch den Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren von 152 ($CDCl_3$ und DMSO-d_6), aufgenommen nach längerem Stehen bei Raumtemperatur, sollte sich eine "nachträgliche Isomerisierung" durch die Veränderung der Zusammensetzung des Isomerengemisches erkennen lassen, falls die Epimeren unterschiedliche thermodynamische Stabilität aufweisen.
Die Langzeitbeobachtung des gelösten Gemisches 152 (DMSO-d_6) erbringt keine endgültige Klärung der Fragestellung, da

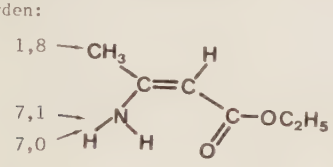
1. keine Veränderung der relativen Signalintensitäten der NH_2-Gruppen zueinander festgestellt wird. Somit ist eine nachträgliche Isomerisierung der Addukte auszuschließen.
2. Bereits nach ca. 24 Std. tritt die Bildung einer neuen Komponente störend in Erscheinung. Nach einer Woche liegt diese annähernd in gleicher Konzentration wie die Ausgangsisomeren vor. Dieses Verhalten verhinderte bereits die Aufnahme gekoppelter ^{13}C-NMR-Spektren.

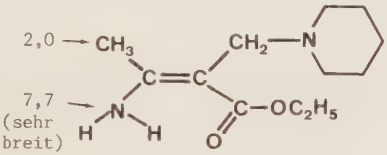
---

154) G. Bianchetti, R. Stradi und D. Pocar, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1972, 997

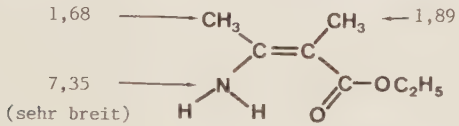
In $CDCl_3$ werden die gleichen Effekte festgestellt; allerdings mit dem Unterschied, daß hier die Isomeren nicht getrennt beobachtbar sind und die Löslichkeit von 152 sehr viel geringer ist, so daß aus den Messproben sukzessive die Addukte ausfallen und somit keine vollständige Verfolgung einer möglichen Produktverschiebung in Lösung erlauben.

Der mögliche Reaktionsweg A, d.h. die Addition des Azids an die beiden Konfigurationsisomeren des Enaminons 146, führt zwanglos zur Bildung eines Diastereomerengemisches.
Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 146 gibt keinerlei Hinweis auf das Vorliegen zweier Formen. Nach Reinhardt[133] können als Kennzeichen eines Z-konfigurierten Aminocrotonsäureethylesters die relativ hohe Lage der Allylmethylgruppe (1,8 - 2 ppm in DMSO-d_6) und die eventuelle Aufspaltung der Tieffeldsignale der NH_2-Gruppe (ca. 7 ppm) betrachtet werden:



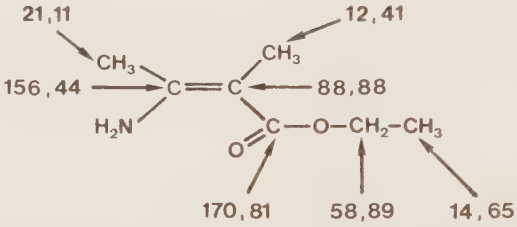


Für 146 ergibt sich in DMSO-d_6:



Das Signal der Aminogruppe ist sehr breit, aber nicht aufgespalten, so daß die intramolekulare Wasserstoffbrücke, die die Z-Form begünstigt, nicht direkt beobachtet werden kann. Dennoch deutet die Hochfeldlage der Allylmethylgruppe auf das Vorliegen der Z-konfigurierten Verbindung hin.
Auch nach längerem Stehen in Lösung zeigt 146 keine Isomerisierungstendenz, die ^{1}H-NMR-spektroskopisch feststellbar wäre.

Dieser Befund wird ebenfalls durch die ^{13}C-NMR-Spektroskopie erhärtet ($CDCl_3$):

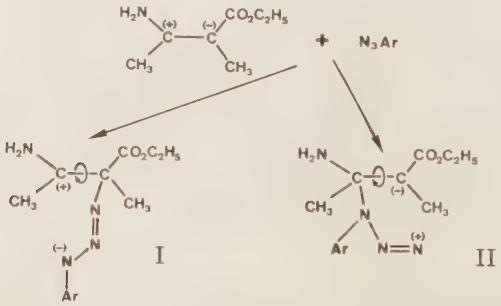


Es können keine Signale für eine zweite Form von 146 beobachtet werde. Die erhaltene Signallage korreliert gut mit den Ergebnissen, die Reinhardt[133] bei der Aminomethylierung von "Push-Pull-Alkenen" erhielt.

Chromatographische Untersuchungen stützen weiterhin die Isomerenreinheit von 146: Weder durch GC- noch HPLC-Untersuchungen kann ein weiteres Isomer nachgewiesen werden.

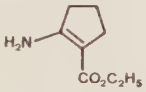
Es wird somit deutlich, daß die Isomeren 152 mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch Addition an bereits in Lösung vorliegende Z/E-Isomere von 146 gebildet wurden.

Erfolgt die 1,3-dipolare Addition an 146 entgegen bisher bekannten Umsetzungen nicht synchron, sondern im Sinne einer Zweistufen-Reaktion unter Ausbildung einer zwitterionischen Spezies, ist die Möglichkeit zur Isomerie gegeben, falls der Cyclisierungsschritt langsamer verläuft als die Rotation um die aufgehobene Enamindoppelbindung:



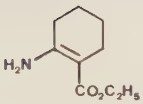
Wird die Zweistufen-Reaktion über einen elektrophilen Primärangiff des Azids formuliert, entsteht das bereits von den italienischen Autoren[154] beschriebene analoge Zwitterion I.
Zwitterionische, polare Spezies werden durch polare Solventien stabilisiert. Kennzeichen der nicht-synchronen Addition ist zwangsläufig eine starke Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit, d.h. eine Zunahme im polaren Medium und vice versa Abnahme im unpolaren Medium. Ohne spezielle kinetische Untersuchungen kann mit Sicherheit keine Aussage über das Auftreten zwitterionischer Zwischenstufen getroffen werden. Bedingt durch die lange Reaktionszeit (ca. 8 Tage) lassen durchgeführte halbquantitative Vergleiche der Reaktionsgeschwindigkeit der Umsetzungen von 19 mit 146 in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (n-Hexan, Ether, $CHCl_3$ und Ethanol) mit Hilfe der DC- und GC-Chromatographie sowie der IR-Spektroskopie keine signifikanten Unterschiede erkennen.
Es kann somit nahegelegt werden, daß der Weg einer Zweistufen-Addition zumindest unwahrscheinlich ist.

Um weiteres Datenmaterial über mögliche Isomerenbildung bei der Addition von 4-Nitrophenylazid an 2,3-disubstituierte 3-Amino-acrylsäureethylester zu erhalten, wurden folgende Strukturen mit in die Untersuchung einbezogen:

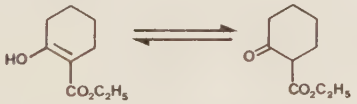


155

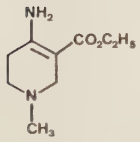
156 E 156 K



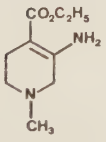
157



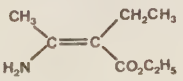
158 E 158 K



159



160



161

Die Umsetzungen mit 4-Nitrophenylazid (19) erfolgen unter den gewohnten Standardbedingungen (Ether, Raumtemperatur, äquimolare Mengen der Reaktionspartner).

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild:

1) In keinem Fall gelingt eine Addition an die Aminoacrylsäureesterderivate (155, 157, 159 - 161).
2) Nur für das Enol des Cyclopentanonesters 156 E erfolgt rasche Adduktbildung zu 162.

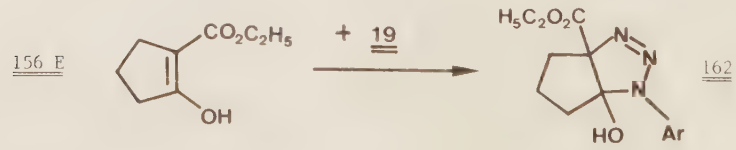
Der Vergleich der HOMO-Energien (CAMEO) der Dipolarophile zeigt folgende Abstufung :

Dipolarophil	$E(C)_{HOMO}$	Addukt
157	- 8,28	—
155; 161	- 8,40	—
159; 160	ca. - 8,5	—
146	- 8,52	152 : Isomere
158 E	- 9,33	—
156 E	- 9,45	162 : Einheitlich

Überraschenderweise erfolgt die Addition sehr leicht an die Doppelbindung, die die niedrigste HOMO-Energie besitzt!

Die erhaltenen Ergebnisse lassen folgende Schlüsse zu:

1) Die Lage der HOMO-Grenzorbitale erlaubt grundsätzlich in allen Fällen eine Addition, wie die Bildung des Adduktes 162 zeigt, obwohl das Ausgangsenol die energetisch schlechtesten Voraussetzungen zur Reaktion aufweisen sollte.
2) Das Triazolin 162 wird isomerenfrei erhalten:



3) Alle Additionen an sterisch stärker gehinderten Doppelbindungen verlaufen negativ.

Hierbei fällt besonders der Unterschied der Reaktivität des 5-Ring-Enols 156 E im Vergleich zur analogen Amino-Verbindung 155 auf. Trotz scheinbar geringem Unterschied in der Raumerfüllung genügt die Differenz zwischen NH_2- und OH-Gruppe bereits, um im Falle des "kleineren" Substituenten die Umsetzung rasch und mit sehr guter Ausbeute ablaufen zu lassen, während die voluminösere Aminogruppe die Addition vollständig verhindert.
Die Ergebnisse machen deutlich, wie außerordentlich empfindlich die 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen gegenüber sterischen Beanspruchungen der Reaktionspartner reagieren.

Da keine weiterführenden Erkenntnisse zu der Ausgangsfragestellung der Bildung der isomeren Addukte 152 gewonnen werden konnten, sei kurz zusammengefaßt:

1) Das Ausgangsenaminon 146 liegt innerhalb der Nachweisgrenze isomerenfrei vor; eine E/Z-Isomerie durch den Einfluß des Lösungsmittels kann ausgeschlossen werden.
2) Eine zweistufig verlaufende Reaktion erscheint unwahrscheinlich.
3) Die Bildung regioisomerer Addukte ist theoretisch unwahrscheinlich, kann jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.
4) Als plausibelste Erklärung dürfte die Formulierung einer Isomerie von 146 unter dem Einfluß des Azids 19 dienen.
5) Erst mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse der getrennten Isomeren könnte die Struktur zweifelsfrei zugeordnet werden.

6.2.5 Ergebnisse und Schlußfolgerungen der 1,3-dipolaren Cycloaddition an acyclischen "Push-Pull-Alkenen"

Zusammenfassend lassen sich folgende Hauptgesichtspunkte herausarbeiten:

a) Enamine, die ausschließlich eine Acetyl-, Ethylester- oder Nitrilfunktion tragen, können als schwach aktivierte Alkene mit überwiegendem Einfluß des Aminsubstituenten aufgefaßt werden; dieses folgt aus der Lage der Grenzorbitale und wird experimentell durch den Verlauf der Azid-Addition bestätigt.

b) Nitroenamine sind als echte "Push-Pull-Alkene" zu bezeichnen, deren geringe Dipolarophilaktivität das Vorliegen einer dominierenden zwitterionischen Grenzform nahelegt.

c) In den Reaktionen mit 4-Nitrophenylazid (19) treten zwei Grenzbereiche auf:
   1. Eine Reaktion des Enaminsystems ist dann "elektronisch erlaubt", wenn $E(C)_{HOMO}$ des Dipolarophils größer als - 8,9 eV abgeschätzt wird.
   2. Bei zunehmender Substitution des "Push-Pull-Alkens" mit Alkylsubstituenten bleibt die elektronische Kontrolle hinter der sterischen zurück.

d) Trägt das Enaminsystem ein zur Amingruppe β-ständiges Wasserstoffatom, kann das primäre Addukt aus der Reaktion mit 4-Nitrophenylazid nicht isoliert werden. Es tritt spontane Amineliminierung zum 1,2,3-Triazolsystem ein. Die Stabilisierung zum aromatischen Triazolsystem stellt dennoch nicht die treibende Kraft der Additionsreaktion dar, wie die Vielzahl der erhaltenen Addukte mit blockierter β-Position beweist.

e) In nur einem Fall wird ein Einfluß des Aminsubstituenten auf den Verlauf der Reaktion gefunden; die bei weitem größere Zahl der Umsetzungen, die für primäre, sekundäre und tertiäre Aminsubstituenten das gleiche Ergebnis liefern, gestattet es, das Reaktionsverhalten der Dimedon-Enamine als eine Ausnahme zu betrachten.

f) Persubstituierte "Push-Pull-Alkene" reagieren völlig unerwartet:

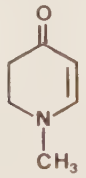
1. Amino- bzw. Methylamino-substituierte Acetylbutene 143 bzw. 144 bilden ein intermediäres Addukt, welches im Zuge einer Umlagerungsreaktion zu 4-Nitroacetanilid zerfällt.
2. Die Umsetzung von 3-Amino-2-methyl- croton säureethylester (146) mit 4-Nitrophenylazid (19) verläuft wahrscheinlich unter Isomerisierung des Enaminons und führt zu isomeren Addukten.
3. Das Gelingen der Addition ist außerordentlich eng mit der Raumerfüllung durch die vier Substituenten verknüpft.

g) In keinem Fall werden benzoylierte Triazolinderivate isoliert, obwohl Enaminone dieses Typs grundsätzlich über genügend hochliegende HOMO's verfügen sollten.

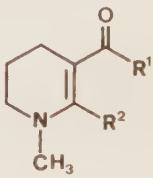
6.3 Übertragung der Ergebnisse auf cyclische Enaminonderivate

Da aus der Fragestellung der Arbeit heraus besonders das Verhalten cyclischer Enamine interessiert, soll im folgenden der Versuch unternommen werden, "Push-Pull-Cycloalkene" mit in die Untersuchungen einzubeziehen.

Aus den Ergebnissen der Umsetzungen acyclischer Enaminone folgt eine auffällig hohe Reaktionsbereitschaft der Enamine, die eine Acetylgruppe tragen und eine starke Abhängigkeit der Reaktion vom Grad der Substitution der Alkendoppelbindung. Um Aussagen über die Reaktivität dieser Verbindungsklasse zu gewinnen, werden folgende Strukturen in 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen eingesetzt:



164



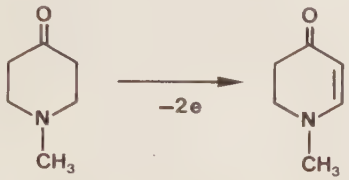
R^1 = CH_3, C_6H_5

R^2 = H, CH_3, C_6H_5

Hierbei kann 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridon-4 (164) als sterisch wenig anspruchsvoll betrachtet werden, während alle acetyl- bzw. benzoylierten Tetrahydropyridine auf Grund der Persubstitution der Doppelbindung zwangsläufig in einer Cycloaddition als sterisch anspruchsvoll gelten müssen.

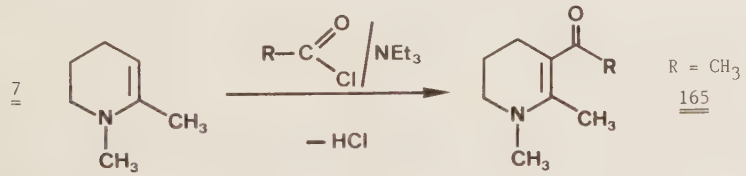
6.3.1 Synthese der Ausgangsverbindungen

Das Tetrahydropyridon 164 kann nach Claas[102] leicht durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 1-Methyl-piperidon-4 dargestellt werden:



164

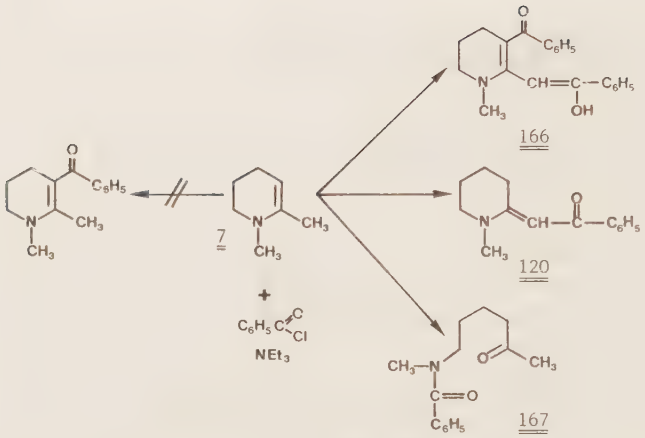
Für die Synthese der Enaminone vom Acetyltyp bietet sich der Weg über die Reaktion der Enamine mit Säurechloriden unter Triethylamin-Katalyse an:



165

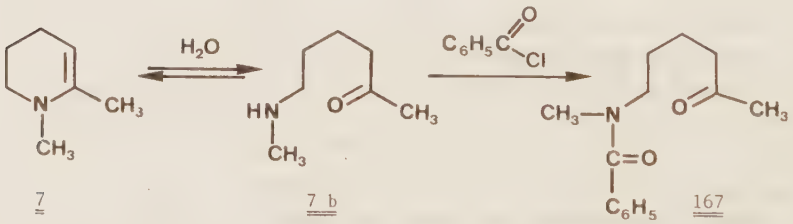
In diesem Fall ist die Bildung von isomeren Enaminonen (vgl. Kap. 6.2.3, S. 143) mit einer ungünstigen Ringerweiterung verknüpft und wird somit unterdrückt.
Die Reaktion mit Acetylchlorid liefert unter Standardbedingungen[139] (absol. Benzol, Eiskühlung) einheitlich das Enaminon 165.

Die analoge Umsetzung von 7 mit Benzoylchlorid/Triethylamin liefert ein komplexes Produktgemisch, das säulenchromatographisch in drei Komponenten getrennt werden kann:



Es zeigt sich, daß das erwartete Benzoylierungsprodukt nicht erhalten wird, sondern als Ergebnis der Hauptreaktion über die "CH-acide" 2-Methylgruppe die Kondensationsprodukte 166 und 120 entstehen.

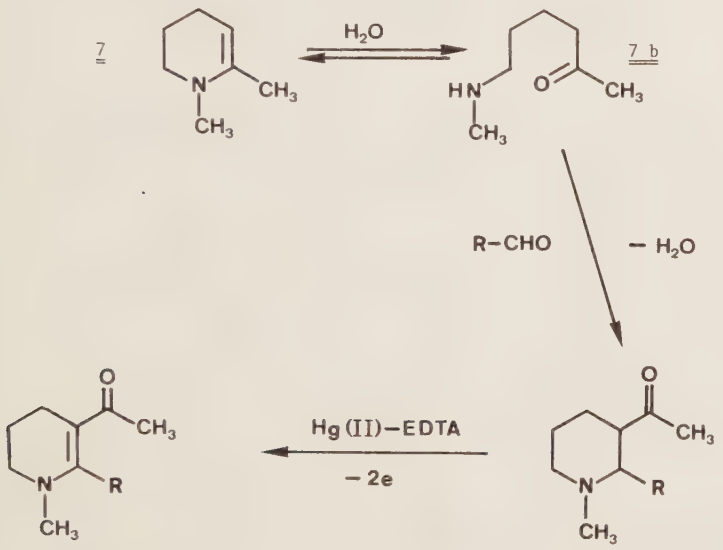
Die Bildung des offenkettigen Benzoesäureamid-derivates 167 kann als sekundäre Reaktion unter den hydrolytischen Bedingungen der Aufarbeitung verstanden werden:



Die gezielte Synthese dieser Verbindung durch Zusatz von Benzoylchlorid zu einer wäßrigen Lösung von 7, d.h. der offenen Aminoketonform, die im Gleichgewicht vorliegt, wurde erstmalig von Lipp[155] durchgeführt und ergibt eine Substanz, deren spektroskopische Daten eindeutig die offenkettige Struktur von 167 sichern.

155) A. Lipp und E. Widnmann, Lit.[122], S. 93

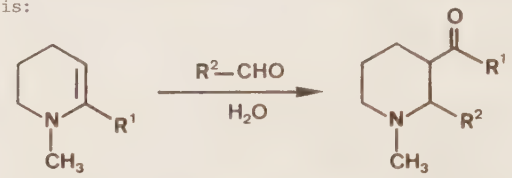
Die spezielle Eigenschaft der hydrolytischen Ringöffnungstendenz der Tetrahydropyridine (vgl. Kap. 5.4.2) eröffnet in Anlehnung an Lipp[156] einen generellen Weg zu der gewünschten Stoffklasse:

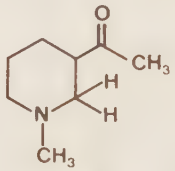
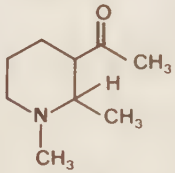
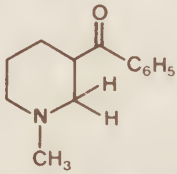
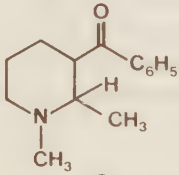
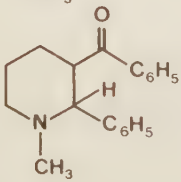


Nach Lipp[122, 155, 156] findet in wäßriger Lösung von 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (7) Ringöffnung statt und das im Gleichgewicht intermediär gebildete δ-Amino-keton 7 b kann mit zugesetztem Aldehyd eine intramolekulare Mannich-Reaktion zu 3-Piperidyl-Ketonen eingehen. Diese sollten nach Möhrle[1] mittels Hg(II)-EDTA zu den cyclischen Enaminonen dehydrierbar sein.

156) A. Lipp, Liebigs Ann. Chem. 294, 135 (1897)

Die Umsetzungen von 7 bzw. 8 mit einigen Aldehyden erbrachten folgendes Ergebnis:



R^1	R^2		3-Piperidyl-keton
CH_3	H	168	
CH_3	CH_3	169	
C_6H_5	H	170	
C_6H_5	CH_3	171	
C_6H_5	C_6H_5	172	

3-Acetyl-1,2-dimethyl-piperidin (169) dient als Testsubstanz für die Dehydrierungsreaktion, da die Vergleichsdaten der Verbindung bereits anderweitig ermittelt werden konnten.

Unter Standardbedingungen wird die freie Base nach der Vorschrift von Claas[102] mittels Hg(II)-EDTA dehydriert; die abgeschiedene Hg^{o}-Menge entspricht 70% Umsatz bezogen auf zwei Oxidationsäquivalente.

Nach alkalischer Aufarbeitung kann destillativ 52% des erwarteten Enaminons 165 isoliert werden.

Analog werden aus den Piperidinen 168 - 172 die Enaminone erhalten.

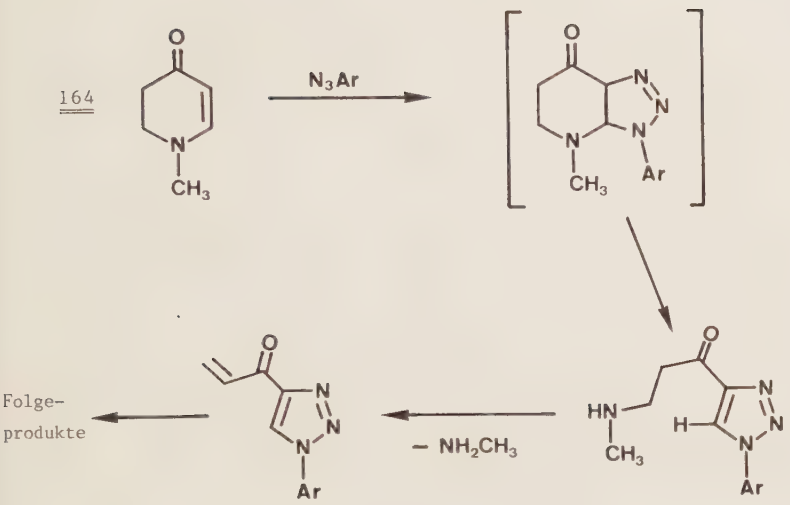
6.3.2 1,3-Dipolare Cycloadditionsreaktionen an cyclischen Enaminonen

Der Reaktionsweg zu den Keto-substituierten Tetrahydropyridinen durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung geeigneter Piperidinderivate kann als Testreaktion verstanden werden, um intermediär dargestellte Enaminone mittels 4-Nitrophenylazid im Zuge einer Cycloaddition abfangen zu können.
Als Modellsubstanzen dienen hierzu 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridon-4 (164) und 3-Acetyl-1,2-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (165), deren Umsetzungen mit 4-Nitrophenylazid (19) unter verschiedenen Bedingungen vorgenommen wurden:

a) Unter Standardbedingungen; d.h. Umsetzung der Reaktionspartner gelöst in Ether, äquimolare Verhältnisse
b) Zusatz von ca. fünffachem Überschuß Dipol zum quecksilberfreien Dehydrierungsansatz unter Alkalisieren mit konz. NH_3 und $CHCl_3$-Zusatz

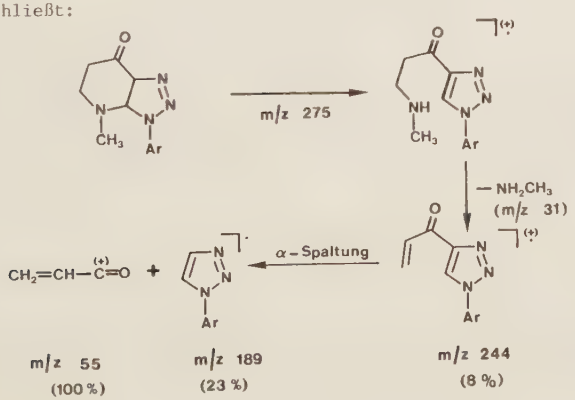
In allen Fällen ergaben sich identische Reaktionsprodukte, so daß gezeigt werden kann, daß unter den gewählten Bedingungen in-situ-Abfangreaktionen möglich sind.

Die Umsetzung des sterisch anspruchslosen Pyridonderivates 164 verläuft nach beiden Methoden scheinbar glatt, aber mit unerwartetem Ergebnis: Aus der Reaktionslösung scheidet sich innerhalb eines Tages ein grauweißer, hochschmelzender Feststoff ab. Dabei tritt ein intensiver Geruch nach Amin auf. Durch Überleiten der basischen Dämpfe in etherische wasserfreie Chlorwasserstofflösung kann Methylaminhydrochlorid (Schmp. 227 °C) als Abspaltungsprodukt nachgewiesen werden. Die erhaltenen spektralen Daten lassen erkennen, daß die Umsetzung stattgefunden hat, aber mit einer Vielzahl an Folgereaktionen verbunden ist.
Der Ablauf der Reaktion kann wie folgt interpretiert werden:

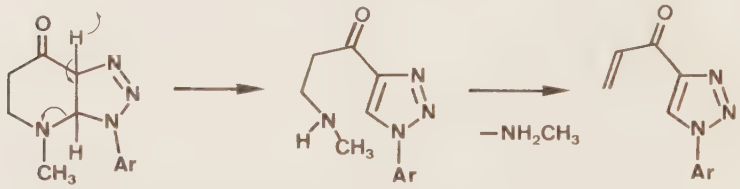


Das postulierte Triazolyl-vinyl-keton selbst unterliegt dann weiteren Folgereaktionen, die sich aus der Struktur dieser reaktiven Zwischenstufe erklären lassen.

Die Interpretation des erhaltenen Massenspektrums zeigt, daß kein Triazolin vorliegt, da die charakteristische N_2-Abspaltung (M^+-28) nicht beobachtet wird. In höchster Verstärkung kann das Molekülion des Adduktes (M^+ mit m/z 275) festgestellt werden, worauf sich eine M^+-31 - Fragmentierung anschließt:



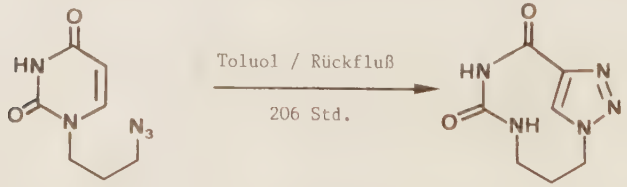
Das ^{1}H-NMR-Spektrum deutet die Bildung mehrerer Produkte an, wobei zwei Tieffeld verschobene Siguletts (DMSO-d_6; 9,46 und 8,8 ppm) auf zwei Triazoleinheiten unterschiedlicher Zusammensetzung hindeuten. ein austauschbares Singulett bei 5,28 ppm und 11 aromatische bzw. olefinische Wasserstoffatome lassen erkennen, daß unter anderem die ringoffenen Triazolyl-ketone gebildet wurden:



Der Versuch der Trennung der schwerlöslichen Verbindungen durch Säulenchromatographie scheitert auf Grund der geringen Löslichkeit und der Bildung von weiteren Folgeprodukten bei zu langer Verweildauer an Kieselgel.

Das Prinzip der Umsetzung entspricht dem in Kapitel 6.2.1 bereits beschriebenen: Das primär gebildete Triazolinaddukt stabilisiert sich unter Amineliminierung zum Triazol. Die sich anschließende Spaltung der Mannich-Base ist der erste Schritt der Folgereaktionen unter Einbeziehung des entstehnden Vinylketons.

Japanische Autoren[157] berichten über eine analoge Reaktionsfolge bei der intramolekularen Azidaddition an Uracilderivate:

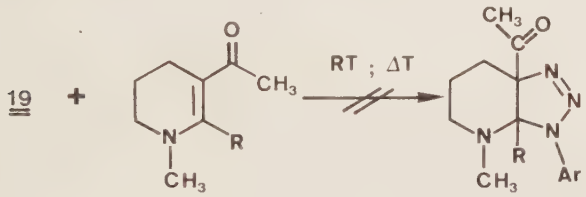


157) T. Sasaki, K. Minamoto, T. Suzuki und S. Yamashita, Tetrahedron 36, 865 (1980)

Enttäuschend verlaufen die Umsetzungen von 19 mit 3-Acetyl-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (173) bzw. 3-Acetyl-1,2-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (165).

Beide Verbindungen werden durch Hg(II)-EDTA-Dehydrierung aus den tertiären Aminen erhalten, wie der Vergleich der spektralen Daten mit den Literaturwerten beweist[116].

Sowohl die in-situ-Reaktion als auch die Umsetzung von 165 bzw. 173 in Substanz scheitern unter Standardbedingungen. Auch erhöhte Reaktionstemperaturen bewirken keine Umsetzung:



R = H : 173

= CH_3 : 165

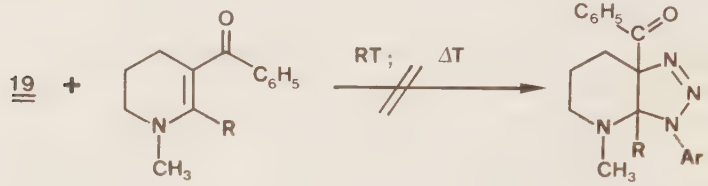
Die erhaltenen Ergebnisse legen folgenden Schluß nahe:

Das sterisch leicht zugängliche Tetrahydropyridon 164 reagiert wie die analogen acyclischen Enaminone unter Addition und Triazolbildung, während die acylierten Verbindungen 165 und 173 keine Reaktion eingehen.

Dieses Verhalten kann durch das Zusammentreffen verschiedener Faktoren erklärt werden:

1) sterisch anspruchsvoller Übergangszustand der Addition, der nur durch den Energiegewinn der Triazolbildung energetisch überkompensiert wird
2) keine Möglichkeit zur Amineliminierung im Übergangszustand, somit Rückreaktion zu den Edukten.

Ebenfalls erfolglos verlaufen die Umsetzungen der benzoylierten Enamine mit 4-Nitrophenylazid:



R = H
CH_3
C_6H_5

Dieses Ergebnis kann nach dem Ausbleiben der Reaktion an acyclischen Enaminen, die eine Benzoylgruppe tragen, nicht verwundern, da für den Fall der cyclischen Verbindungen noch zusätzliche sterische Behinderungen des Reaktionsablaufs zu erwarten sind.
Für unsubstituierte Benzoylenamine beschreibt Pocar[129] die erwartete Triazolbildung unter Amineliminierung. Ist diese auf Grund des Molekülaufbaus nicht möglich, unterbleibt die Addition.

Allein sterische Argumente können das Ausbleiben der Triazolinbildung nicht begründen; möglicherweise spielt die Stabilisierung polarer Grenzstrukturen durch die Benzoylgruppierung in ähnlicher Weise wie im Fall der Nitroenamine eine entscheidende Rolle.

6.3.3 Vergleich des Reaktionsverhaltens cyclischer Enaminone mit ihren acyclischen Analoga

Kurz zusammengefaßt ergibt der Vergleich für die beiden Strukturtypen:

1) Unsubstituierte Enaminone ergeben in beiden Klassen unter Amineliminierung Triazolverbindungen.

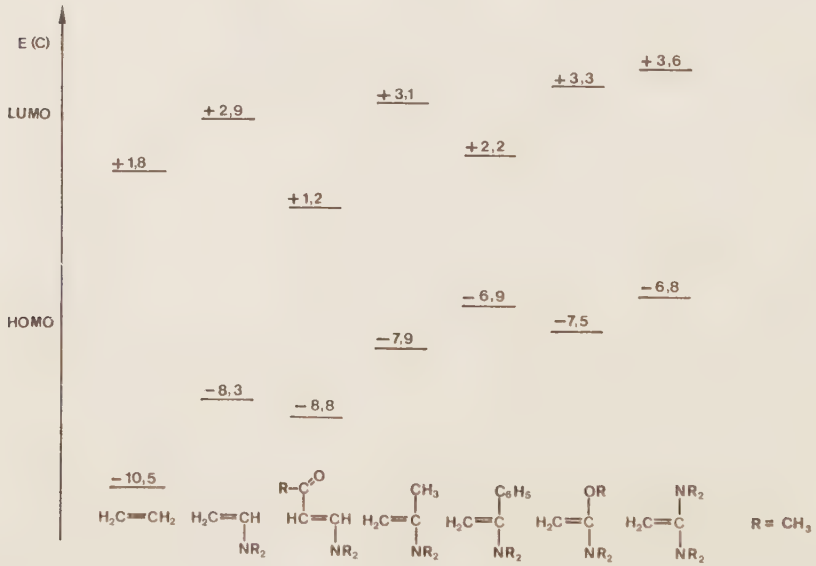
2) Ist eine Amineliminierung nicht möglich, werden nur für die acyclischen Vertreter Addukte erhalten.

3) Benzoylierte Enamine sind in allen Fällen nicht reaktiv in 1,3-dipolarer Cycloaddition.

4) Bedingt durch ihren Molekülaufbau scheinen cyclische Enaminone in ihrer Reaktivität in Cycloadditionen stark beeinträchtigt zu sein.

7 Cycloadditionsreaktionen an aktivierten cyclischen Enaminen

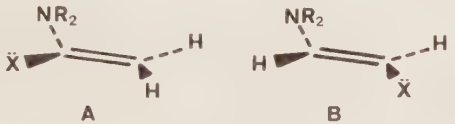
Wie vorstehendes Kapitel 6 zeigt, bedeutet die Einführung einer elektronischen Akzeptorgruppe in das betrachtete Enaminsystem natürlich eine Änderung im Chemismus der Enamine, dennoch ist bis auf den Fall der Nitrogruppierung immer noch der dominierende Einfluß der Aminsubstituenten feststellbar. Demgegenüber besitzen Alkyl- bzw. Phenylsubstituenten bereits deutlich aktivierenden Einfluß auf das Enaminsystem, wie die Lage der Grenzorbitale verdeutlicht:



Alle $\ddot{X}$-Substituenten ($-CH_3$, $-OR$, $-NR_2$) heben bekanntermaßen die HOMO- und LUMO-Energie an und erhöhen die Elektronendichte des Enaminsystems. Die Folge hiervon ist die Reaktionsbereitschaft der Enamine in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf; dieses Prinzip ist bereits im Kapitel 4.3.4 für Alkylsubstituenten nachgewiesen worden.

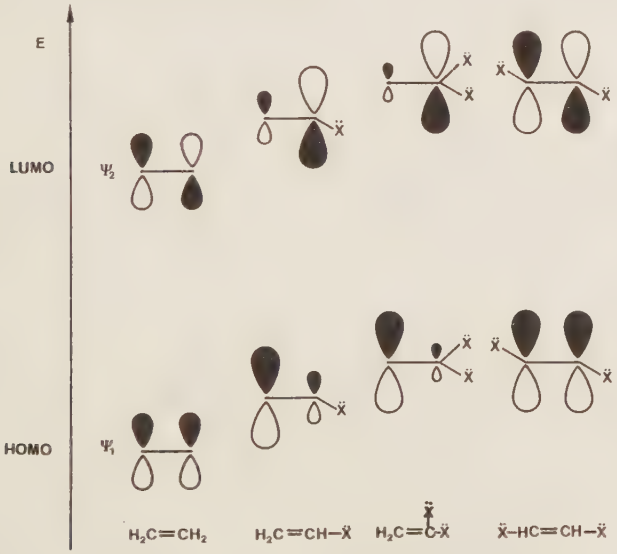
Amino- bzw. Alkoxysubstituenten bedeuten eine weitere Reaktivitätssteigerung in der aufgezeigten Richtung.

Je nach dem Ort der Substitution werden die aktivierten Enamine als Keten-N,O- bzw. N,N-acetale (A) oder als 1,2-disubstituierte Ethene (B) bezeichnet:



$\ddot{X}$ = OR ; NR_2

Elektronenliefernde Substituenten beeinflussen in charakteristischer Weise die Atomkoeffizienten der Doppelbindung:

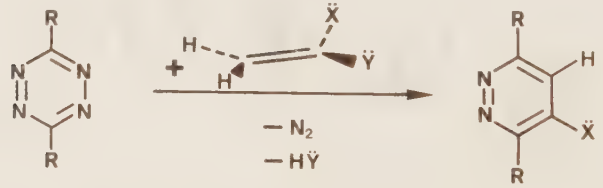


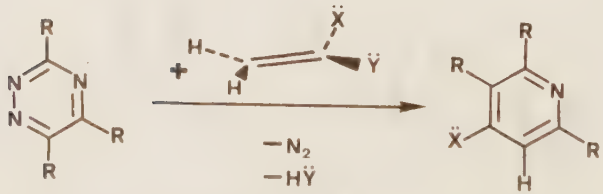
Es wird ohne weiteres einsichtig, daß mit einer regioselektiven Umsetzung gerechnet werden kann, da der zusätzlich eingeführte $\ddot{X}$-Substituent die Polarisierung der Enaminbindung weiter verstärkt. Für den Fall der geminalen

Substitution (A) sollte der Größenunterschied der Koeffizienten zu einer ausschließlichen Bevorzugung eines Regioisomers führen, falls in der komplementären Additionskomponente ebenfalls unterschiedliche Koeffizienten auftreten. Es wird unmittelbar deutlich, daß dieser Effekt bei den 1,2-disubstituierten Verbindungen weniger stark hervortritt, da die Beeinflussung der Größe der Koeffizienten gleichsinnig erfolgt.

In diesem Kapitel wird das 1,1-$\ddot{X}$-disubstituierte System für einige cyclische Enaminstrukturen in Cycloadditionen untersucht, während Verbindungen des Typs B später (Kapitel 8) Verwendung finden.

Keten-N,O- und Keten-N,N-acetale sind bereits vielfach in Cycloadditionen eingesetzt worden, aber wie im Falle der Enaminumsetzungen fast ausschließlich die acyclischen Verbindungen.
Als Beispiele für die Verwendbarkeit der Substanzklasse in inversen Diels-Alder-Reaktionen sollen folgende Umsetzungen genügen[158, 159]:



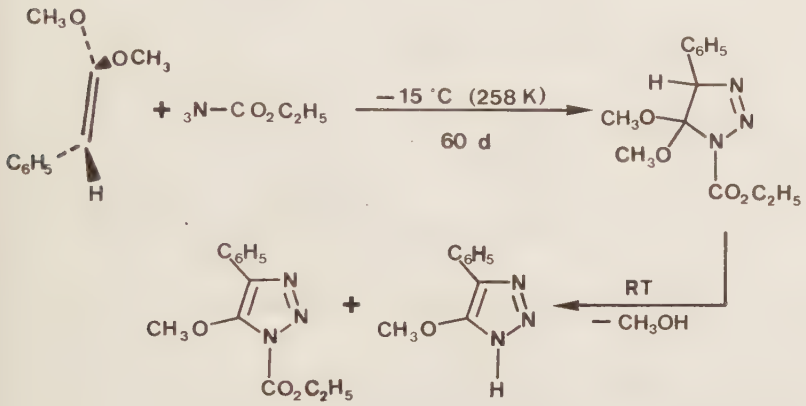


$\ddot{X}$	$\ddot{Y}$
OC_2H_5	OC_2H_5
$N(CH_3)_2$	OC_2H_5
$N(CH_3)_2$	SCH_3
$N(CH_3)_2$	$N(CH_3)_2$

158) B. Burg, W. Dittmar, H. Reim, A. Steigel und J. Sauer, Tetrahedron Lett. 1975, 2897

159) K. Müller und J. Sauer, Tetrahedron Lett. 25, 2541 (1984)

In 1,3-dipolarer Cycloaddition werden instabile Primäraddukte erhalten, die sich unter Alkoholeliminierung zu Triazolen stabilisieren[160]:

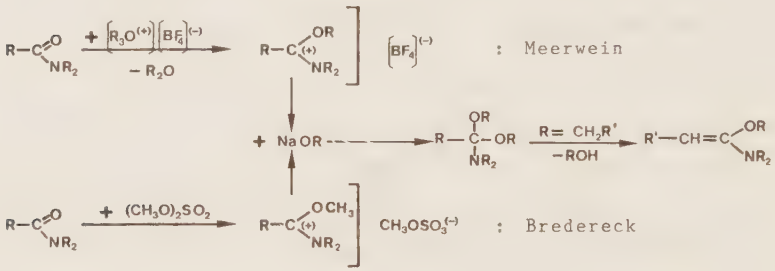


In seinem Übersichtsartikel weist Kadaba[125] auf die großen Probleme hin, die bei der Isolierung der Primäraddukte auftreten und die dazu führen, daß nur sehr wenige dieser Strukturen in Substanz bekannt sind.

160) R. Scarpati und M.L. Graziano, J. Heterocycl. Chem. 9, 1087 (1972)

7.1 Das Säureamidacetal / Keten-N,O-acetal - System

Der Zugang zu Keten-N,O-acetalen ist problemlos seit den grundlegenden Arbeiten von Meerwein[131] und Bredereck[161]:



Das Prinzip der Reaktion ist identisch: Nach der O-Alkylierung des Säureamids wird aus dem durch nucleophile Addition von Alkoholat gebildeten Säureamidacetal Alkohol unter Bildung des Keten-N,O-acetals eliminiert.

Die merkenswerte Anwendungsbreite dieser Säureamidacetal- bzw. Keten-N,O-acetalsynthese ist ausführlich in der Literatur behandelt[162].

Der letzte Teilschritt der Reaktion zum Keten-N,O-acetal erfolgt meist thermisch oder unter stark basischer Katalyse; so erfolgt die Alkoholeliminierung nach Bredereck erst vollständig beim Erhitzen der Säureamidacetale über metallischem Calcium[163].

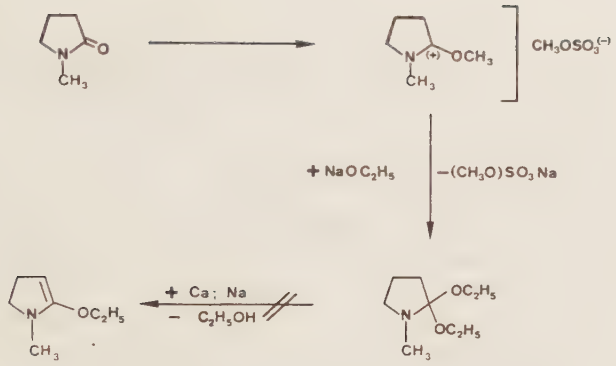
Die Übertragung des Syntheseprinzips auf Lactamacetale und somit auf cyclische Keten-N,O-acetale gelingt den Autoren nicht[163, 164]:

---

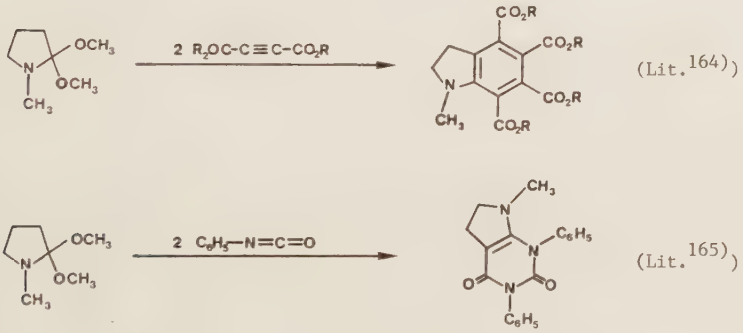
131) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Justus Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961)

161) H. Bredereck, F. Effenberger und H.-P. Beyerlin, Chem. Ber. 97, 3076, 3081 (1964)

162) G. Simchen, in H. Böhme und H.G. Viehe (Hrsg.), Advances in Organic Chemistry 9 (2), 393 (1979)



Somit scheint der elegante Zugriff auf cyclische Keten-N,O-acetale verwehrt.
Im Widerspruch hierzu stehen einige Reaktionen von Lactamacetalen, die ohne die Beteiligung der Keten-N,O-acetalstruktur unverständlich wären:



(Lit.[164])

(Lit.[165])

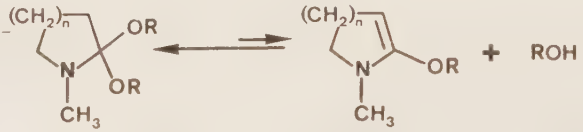
163) vgl. Lit.[161]: H. Bredereck, F. Effenberger und H.-P. Beyerlin, Chem. Ber. 97, 3081 (1964)

164) T. Oishi, S. Murakami und Y. Ban, Chem. Pharm. Bull. 20, 1735, 1740 (1972)

165) J. Singh, V. Virmani, P.C. Jain und N. Amand, Indian J. Chem. 19 B, 195 (1980)

Einige Autoren versuchten die cyclischen Keten-N,O-acetale gezielt zu synthetisieren, jedoch ohne Erfolg, so daß als mechanistische Erklärung ein Gleichgewicht zwischen Lactamacetal und Keten-N,O-acetal verbunden mit Alkoholabspaltung postuliert werden kann:

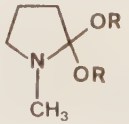
"Gleichgewichts-hypothese"



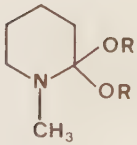
Die spektralen Daten der Lactamacetale 117, 118 und 174 - 177 geben allerdings keinerlei Hinweis auf eine nachweisbare Gleichgewichtseinstellung. Die Konzentration der gebildeten Keten-N,O-acetale könnte also lediglich unter der spektroskopischen Erfassungsgrenze liegen.

Die Überprüfung der Gleichgewichtshypothese kann somit nur auf dem indirekten chemischen Wege erfolgen.

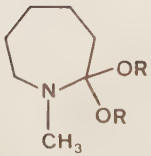
Hierfür werden folgende Lactamacetale synthetisiert und eingesetzt:



$R = CH_3$: 117
$R = C_2H_5$: 174



$R = CH_3$: 118
$R = C_2H_5$: 175



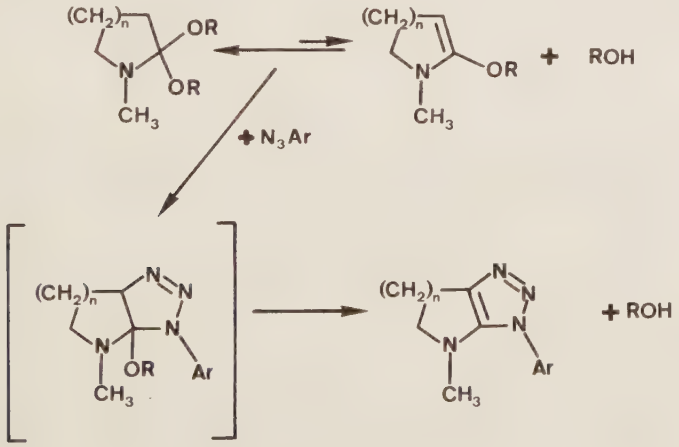
$R = CH_3$: 177
$R = C_2H_5$: 176

7.2 Das Lactamacetal / Keten-N,O-acetal - System in 1,3-dipolarer Cycloaddition

4-Nitrophenylazid (19) hat sich auf Grund außerordentlich großer Reaktionsfähigkeit in 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktionen an Enaminstrukturen bewährt. Es liegt somit nahe, diesen Dipol zur Überprüfung der Gleichgewichtshypothese der Lactamacetale mit den elektronenreichen, aber in geringen Gleichgewichtskonzentrationen gebildeten cyclischen Keten-N,O-acetalen zur Reaktion zu bringen.

Die frisch destillierten Lactamacetale 117, 118 und 177 werden im Überschuß vorgelegt und mit frisch sublimiertem Azid 19 vereinigt. Spontane Erwärmung der Mischung ist die Folge und auf Zusatz von absol. Ether fallen kristalline, hellgelbe Substanzen an.

Unter Zugrundelegung der Gleichgewichtshypothese wird folgender Reaktionsverlauf erwartet:



Die primär gebildeten Triazolinderivate der cyclischen Keten-N,O-acetale sollten sich unter Alkoholabspaltung zu den Triazolen stabilisieren.

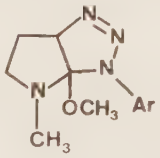
Die Auswertung des spektroskopischen Datenmaterials der erhaltenen Addukte zeigt folgendes:

a) Es hat die erwartete Addition stattgefunden, und

b) die erhaltenen Substanzen sind bis auf den Fall der Umsetzung von 19 mit 117 nicht einheitlich.

2,2-Dimethoxy-1-methyl-pyrrolidin (117) liefert in sehr glatter Reaktion (quantitativer Umsatz bezogen auf eingesetztes 4-Nitrophenylazid) das Triazolin 178:

178



Das Addukt entspricht in seiner Zusammensetzung und seinen spektralen Daten dem primären Additionsprodukt an die aktivierte Enamindoppelbindung des cyclischen Keten-N,O-acetals. Die Zuordnung der Signale des ^{1}H-NMR-Spektrums (80 MHz) ist problemlos; sie unterstreicht die postulierte Struktur ebenso wie die IR-Spektroskopie und die Massenspektrometrie (Bildung des M^+-28 - Peaks für die Triazoline).

Chemisch ist das Verhalten von 178 interessant: Im Unterschied zu den bisher beschriebenen Triazolinen ist es thermisch recht stabil; trotz Zersetzung oberhalb des Schmelzpunktes kann es bei 80 °C und 15 Torr sublimiert werden.

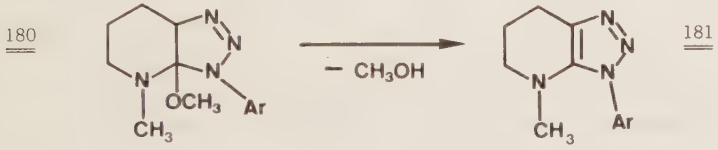
Einer möglichen Methanoleliminierung widersetzt es sich völlig.

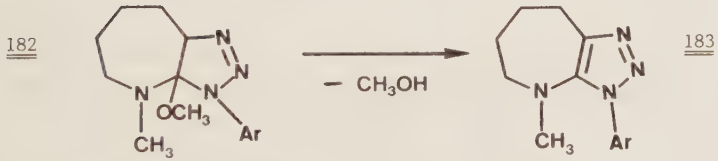
Weder mit Säuren noch mit Basen kann die Alkoholabspaltung erzwungen werden, da eine derartige Behandlung zu spontaner N_2-Freisetzung unter Zersetzung des Moleküls führt.

Ebenfalls ist katalytisch (Versuche mit Kieselgel s.u.) keinerlei Triazolbildung nachweisbar.

Die Versuche mittels weicher Lewis-Basen (NaH) eventuell über einen Carbanion-Mechanismus die Methanolatabspaltung zu erzwingen, scheitern ebenfalls.

Die Umsetzungen der homologen Lactamacetale 118 bzw. 177 mit 4-Nitrophenylazid ergeben kein einheitliches Produkt:
Die Interpretation der ^{1}H-NMR-Spektren der Rohprodukte (ohne weitere Reinigung direkt vermessen) ergibt, daß bei beiden Umsetzungen eine annähernde 1:1-Mischung aus dem jeweiligen Primäraddukt 180 bzw. 182 und den Triazolen 181 bzw. 183, die durch Methanolabspaltung gebildet werden, vorliegt:

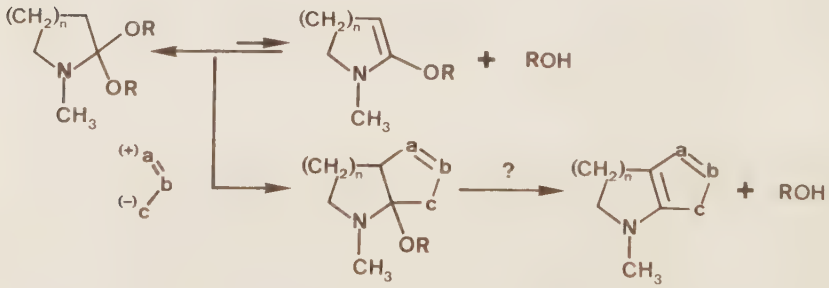




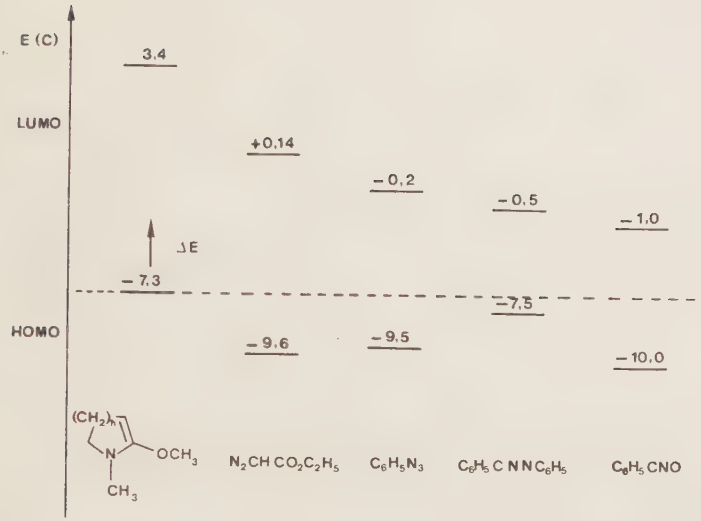
Die Untersuchung der Reaktionsansätze mittels dünnschichtchromatographischer Methoden unter Verwendung von Kieselgel als stationärer Phase gibt keinerlei Hinweis auf das Vorliegen einer Produktmischung, sondern läßt die Substanzen einheitlich erscheinen. Diese Beobachtung führt zu einem einfachen Verfahren der Methanoleliminierung aus 180 und 182: Durch Rühren einer Chloroformlösung der Adduktmischungen unter Zugabe von Kieselgel, kann binnen fünf Minuten eine vollständig einheitliche Substanz (181bzw. 183) erhalten werden. Der Versuch, die Primäraddukte 180 und 182 in reiner Form zu isolieren, scheitert an der Labilität der Triazoline. Trotz schonender Arbeitsweise (Tieftemperatur-Umkristallisation) werden umgehend die Triazole erhalten.

Die Überprüfung des Reaktionsablaufes mit den analogen 2,2-Diethoxylactamacetalen 174 - 176 führt nahezu zu den identischen Ergebnissen: Das Pyrrolidinaddukt 179 ist ebenso stabil wie die Methoxyverbindung 178, während bei den 6- bzw. 7-Ring-ethoxyverbindungen es nicht möglich ist, die Primäraddukte nachzuweisen; hier tritt bereits unter den Reaktionsbedingungen ausschließlich Bildung der Triazole 181 bzw. 183 ein.

Die überraschende Leichtigkeit, mit der sich die 1,3-dipolare Cycloaddition vollzieht, ermutigt zu dem Versuch, auch andere Dipolmoleküle in die Reaktion mit einzubeziehen; einerseits um die Gleichgewichtshypothese der Lactamacetale durch verschiedene Untersuchungen experimentell abzusichern und andererseits bildet diese Reaktion einen einfachen Zugang zu teilweise hydrierten, kondensierten Heterocyclensystemen, die auf anderem Wege schwierig zu synthetisieren wären:



Der Blick auf die Grenzorbitalenergien diverser 1,3-Dipole zeigt, welche elektronischen Voraussetzungen für das Gelingen einer Cycloaddition erfüllt sein müssen:



Die E(C)-Werte der cyclischen Keten-N,O-acetale sind für n = 1,2,3 als mittlere Werte eingezeichnet.

Die besondere Aktivierung des Enaminsystems erleichert durch das hochliegende HOMO eine 1,3-dipolare Addition auch mit dem relativ hochliegenden LUMO des Diazoessigesters.
Um experimentell die Aussagen der FMO-Theorie zu überprüfen, werden Umsetzungen mit den 1,3-Dipolen

Diphenylnitrilimin (184)
Benzonitriloxid (185)
Diazoessigester (186)

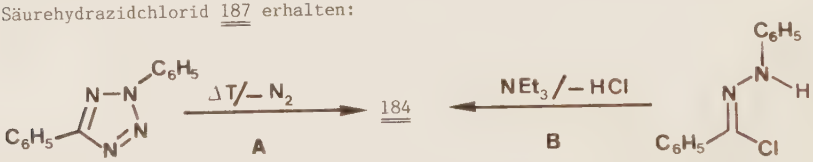
durchgeführt.

7.2.1 Umsetzungen mit Diphenylnitrilimin

Bereits im Kapitel 4.3.3 wird kurz auf die Schwierigkeiten eingegangen, die bei Reaktionen mit diesem 1,3-Dipol auftreten:

184

184 wird nicht in Substanz erhalten, sondern kann nur in-situ erzeugt und zur Reaktion gebracht werden.
Nach Huisgen[166] wird der 1,3-Dipol thermisch aus 2,5-Diphenyltetrazol durch N_2-Abspaltung bei 150 °C oder durch HCl-Eliminierung aus dem Säurehydrazidchlorid 187 erhalten:



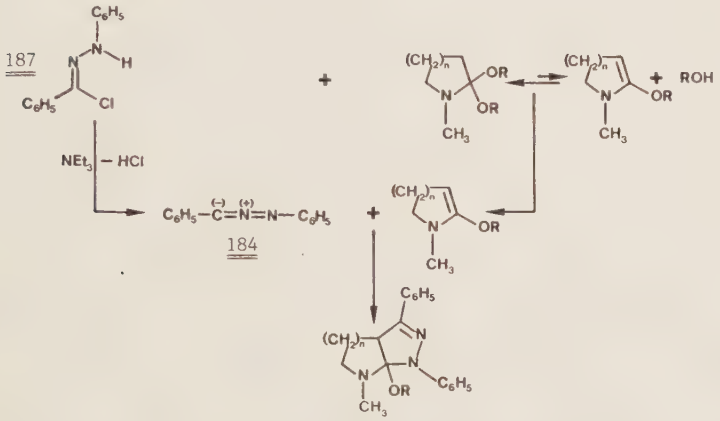
187

Da die Umsetzungen mit den Lactamacetalen bei schonenden Bedingungen durchgeführt werden sollen, verbietet sich die Variante A von selbst. Für die praktische Durchführung der Cycloaddition wird die Arbeitsweise nach Huisgen[166] etwas modifiziert:
In eine absol. benzolische Lösung aus Lactamacetal und Triethylamin wird langsam bei Raumtemperatur eine benzolische Lösung des Säurehydrazidchlorids 187 getropft. Somit wird eine geringe stationäre Konzentration des Dipols erzeugt, der dann sukzessive mit dem aus dem Gleichgewicht gebildeten Keten-N,O-acetal abreagieren kann. Die von Huisgen angewendete Variante (187 und Dipolarophil gemeinsam in Benzol vorlegen und Triethylamin zutropfen) erbringt ein unübersichtliches Produktspektrum, da bereits beim Zugeben des Säurehydrazidchlorids 187 eine unkontrollierbare, heftige Reaktion mit den Lactamacetalen einsetzt.

---

166) R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich und H. Knupfer, Tetrahedron 17, 3 (1962)

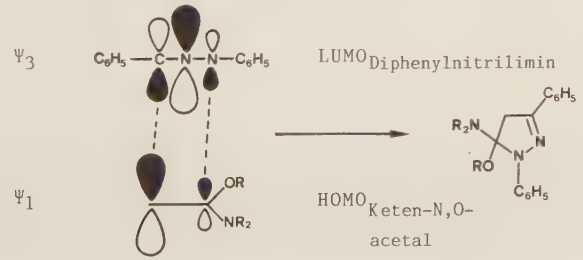
In einer "doppelten Abfangreaktion" sollte schematisch folgende Umsetzung stattfinden:



In überraschend leichter Reaktion gelingt es, alle eingesetzten Lactamacetale mit Diphenylnitrilimin (184) umzusetzen. Nach dem Entfernen des ausgefallenen Triethylaminhydrochlorids und adsorptiver Filtration der eingeengten Reaktionslösung über Kieselgel werden die Verbindungen 188 - 190 in guten Ausbeuten erhalten (s. Tabelle folgende Seite). In keinem Fall kann das Primäraddukt aufgefunden werden, es tritt bereits unter den Bedingungen der Reaktion Alkoholeliminierung ein unter Ausbildung des aromatischen Pyrazolsystems.

Bei Verwendung der Ethoxylactamacetale 174 - 176 kann kein Unterschied im Reaktionsverhalten zu den Methoxyverbindungen beobachtet werden.

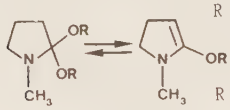
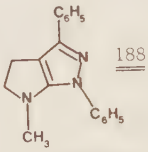
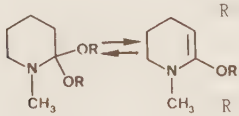
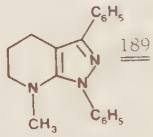
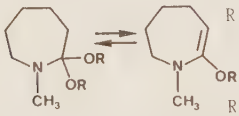
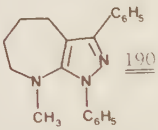
Die einheitliche Regiochemie der Umsetzung wird deutlich bei Betrachtung der Atomkoeffizienten der beteiligten Zentren:



Die Reaktion ist eindeutig $HOMO_{Keten\text{-}N,O\text{-}acetal}$-$LUMO_{Diphenylnitrilimin}$ kontrolliert und die Größe der Koeffizienten verlangt ausschließliche Bildung der 5-substituierten 2-Pyrazolinderivate.

Dieses Resultat ist im Einklang mit den Ergebnissen der bisherigen Umsetzungen von Diphenylnitrilimin mit elektronenreichen Dipolarophilen[7, 167].

Die folgende Tabelle faßt die Ergebnisse zusammen:

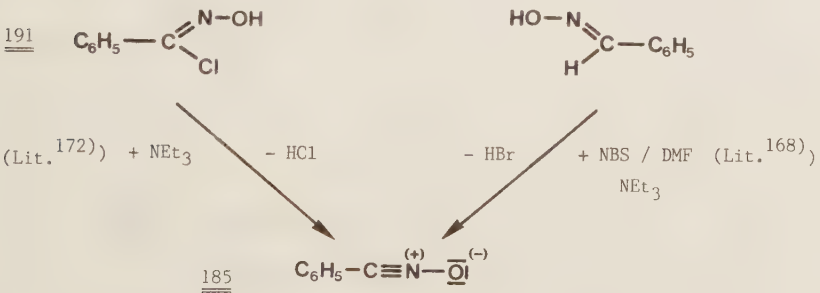
Lactamacetal / Keten-N,O-acetal		Primäraddukt	Produkt
 R = CH_3	117	—	 188
R = C_2H_5	174	—	
 R = CH_3	118	—	 189
R = C_2H_5	175	—	
 R = CH_3	177	—	 190
R = C_2H_5	176	—	

167) P. Caramella und P. Grünanger, in A. Padwa (Hrsg.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Vol. 1, S. 291, Wiley New York, 1984

7.2.2 Umsetzungen mit Benzonitriloxid

1,3-Dipolare Cycloadditionen mit Nitriloxiden gehören seit den grundlegenden Untersuchungen von Grundmann und Mitarbeitern[167-169] zu den mit Abstand am häufigsten durchgeführten dipolaren Cycloadditionen. Dennoch birgt diese Dipolklasse ähnliche Nachteile in sich wie die im vorstehenden Kapitel beschriebenen Diphenylnitrilimine, denn von wenigen Ausnahmen abgesehen, sind die Nitriloxide labil und dimerisieren spontan unter Furoxanbildung[170]:

Somit kann auch in diesem Fall nur eine in-situ-Umsetzung stattfinden. Benzonitriloxid (185), das auf Grund seiner relativ langen Halbwertszeit von 30-60 Minuten[169] ausgewählt wurde, ist auf verschiedenen Wegen zugänglich:

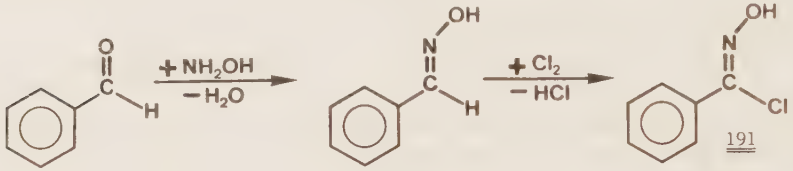


168) Ch. Grundmann, Synthesis 1970, 344

169) Ch. Grundmann und P. Grünanger, The Nitrile Oxides, Springer Verlag New York, 1971

170) G. Barbaro, A. Battaglia und A. Dondoni, J. Chem. Soc. (B) 1970, 538

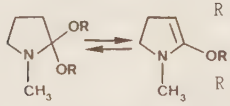
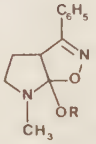
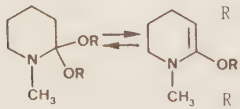
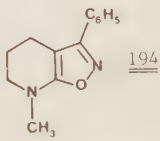
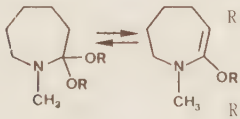
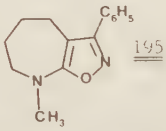
Um bei der in-situ-Darstellung des Benzonitriloxids Nebenreaktionen auszuschließen, wird der Syntheseweg über das Hydroximsäurechlorid 191 gewählt, das nach Lit.[171] hergestellt wird:



191

Auch in diesem Fall bewährt sich die inverse Arbeitsmethode, während die Vorschrift nach Huisgen[172] nur unbefriedigende Ergebnisse erbringt. Die Cycloadditionsreaktionen werden analog zu den Umsetzungen mit Diphenylnitrilimin durchgeführt und die Reaktionsansätze nach Rühren über Nacht gleich aufgearbeitet.

Nachstehende Tabelle enthält die Ergebnisse der Umsetzungen:

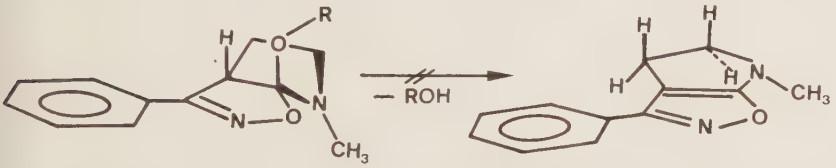
Lactamacetal / Keten-N,O-acetal		Primäraddukt	Produkt
 R = CH_3	117	 192	
R = C_2H_5	174	193	
 R = CH_3	118	—	 194
R = C_2H_5	175	—	
 R = CH_3	177	—	 195
R = C_2H_5	176	—	

171) Org. Synth. Coll. Vol. V, S. 504 (1973)

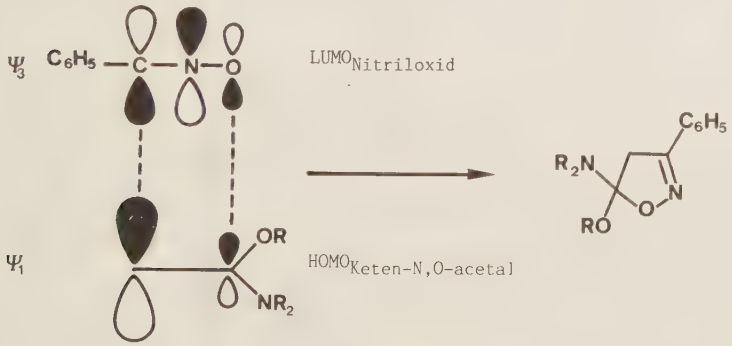
172) R. Huisgen und W, Mack, Tetrahedron Lett. 1961, 583

Wie bei der Addition von 4-Nitrophenylazid beobachtet, bleibt die Umsetzung von 2,2-Dialkoxy-1-methylpyrrolidinen (117 und 174) ebenfalls auf der Stufe des Primäradduktes stehen, wohingegen die homologen Lactamacetale ausschließlich die Isoxazolderivate nach Alkoholeliminierung ergeben (*).

Offensichtlich kann der Gewinn an mesomerer Stabilisierung nicht in jedem Fall die notwendige Aktivierungsenergie für die cis-Eliminierung des Alkohols überkompensieren, zumal die cis-Verknüpfung zweier Fünfringe thermodynamisch begünstigt ist:



Die Regiochemie der Umsetzung ist ähnlich eindeutig wie im Fall des Diphenylnitrilimins; die Umsetzung verläuft $HOMO_{Keten\text{-}N,O\text{-}acetal}$-$LUMO_{Nitriloxid}$ kontrolliert und liefert aufgrund genügend großer Differenzen der Koeffizientengröße ausschließlich 5-substituierte 2-Isoxazoline als Primäraddukte:

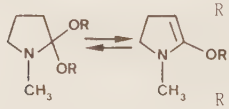
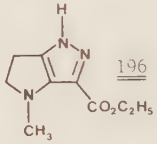
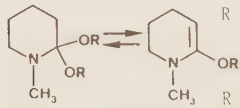
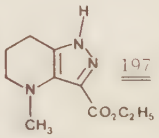
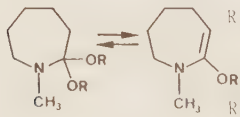
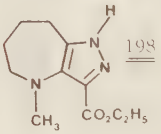


(*) Herrn Apotheker J. Lessel bin ich zu Dank verpflichtet für die Überlassung der Ausgangsverbindung 191 zur Umsetzung mit den Lactamacetalen 174 - 176.

7.2.3 Umsetzungen mit Diazoessigsäureethylester

Aus der Abbildung auf Seite 191 wird unmittelbar deutlich, daß die möglichen Reaktionen des Diazoessigsäureethylesters (186) mit cyclischen Keten-N,O-acetalen auf Grund der höheren LUMO-Energie der Diazokomponente erschwert sein sollten.

Die Durchführung der Experimente bestätigt den generellen Trend: Erst nach relativ langer Reaktionszeit (ca. 48 - 64 Std.) können aus den benzolischen Lösungen von Lactamacetal und Dipol in befriedigenden Ausbeuten (50 - 70% d. Th.) die Cycloadditionsprodukte isoliert werden:

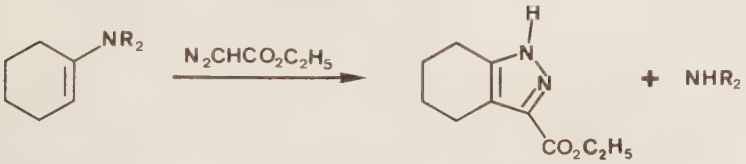
Lactamacetal / Keten-N,O-acetal		Primäraddukt	Produkt
	R = CH_3 117 R = C_2H_5 174	— —	 196
	R = CH_3 118 R = C_2H_5 175	— —	 197
	R = CH_3 177 R = C_2H_5 176	— —	 198

Die spektralen Daten der Produkte 196 - 198 zeigen zweierlei:

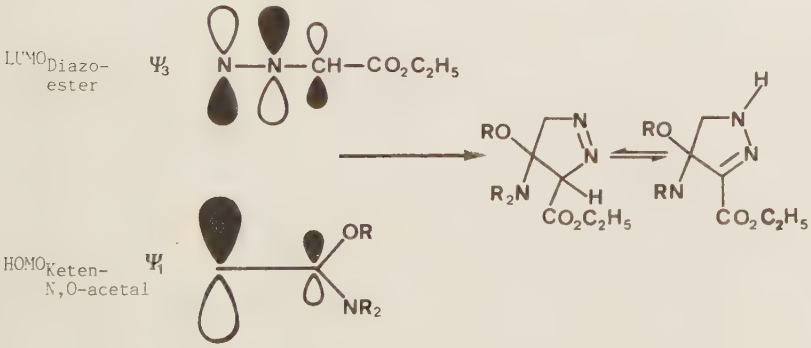
a) Alle Primäraddukte haben sich durch Alkoholabspaltung zum kondensierten Pyrazol-System stabilisiert.
   Es ist keine Abhängigkeit des Reaktionsverhaltens von der Art des Lactamacetalsubstituenten feststellbar.

b) Das primäre 3H-Pyrazolinaddukt tautomerisiert zum bevorzugten 1H-Pyrazolderivat. Dieses Ergebnis wird durch die Existenz eines austauschbaren NH-Wasserstoffatoms bei 9 - 10 ppm im ^{1}H-NMR- und die NH-Valenzschwingung im IR-Spektrum (3190 cm^{-1} / KBr) gesichert.

Diese 1,3-Tautomerie von Pyrazolderivaten ist nicht überraschend, sondern bestätigt u.a. das Ergebnis der Umsetzung von Diazoessigsäureethylester mit "pseudocyclischen" Enaminen[68]:



In allen Fällen der 1,3-dipolaren Cycloaddition von 186 an elektronenreiche Dipolarophile wird regiospezifisch nur die Bildung der 4-substituierten 3H- bzw. 1H-Pyrazoline beobachtet:

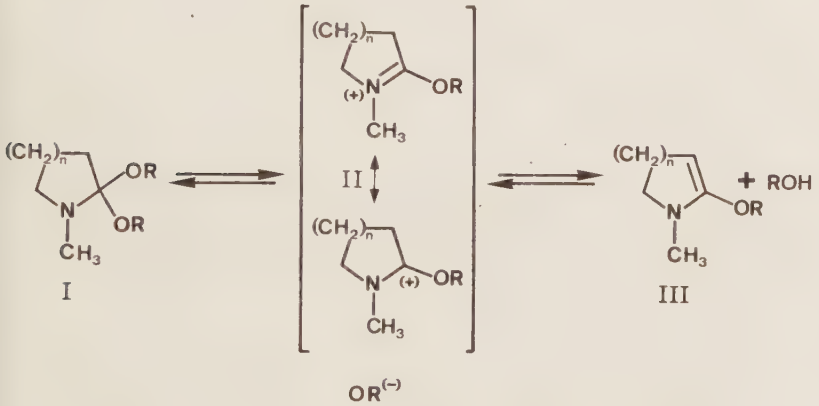


68) F. Piozzi, A. Umani-Ronchi und L. Merlini, Gazz. Chim. Ital. 95, 814 (1965)

Der Einfluß der Estergruppierung auf die Regiochemie der Addition sei besonders betont: Für Diazomethan (9), den unsubstituierten Grundkörper des 1,3-Dipols, ergibt die Rechnung eine nahezu identische Größe der Atomorbitalkoeffizienten der terminalen Reaktionszentren, d.h. die Addition an ein Dipolarophil erfolgt nahezu mit der gleichen Wahrscheinlichkeit in beide Richtungen und verläuft somit nicht regiospezifisch.
Die Wirkung der Estergruppierung (Z-Substituent) läßt ein derartiges Problem erst gar nicht entstehen, denn der Koeffizient am C-Atom des Dipols wird im LUMO deutlich verringert, so daß eine eindeutige Bevorzugung in der gezeigten Art und Weise zu erwarten ist.

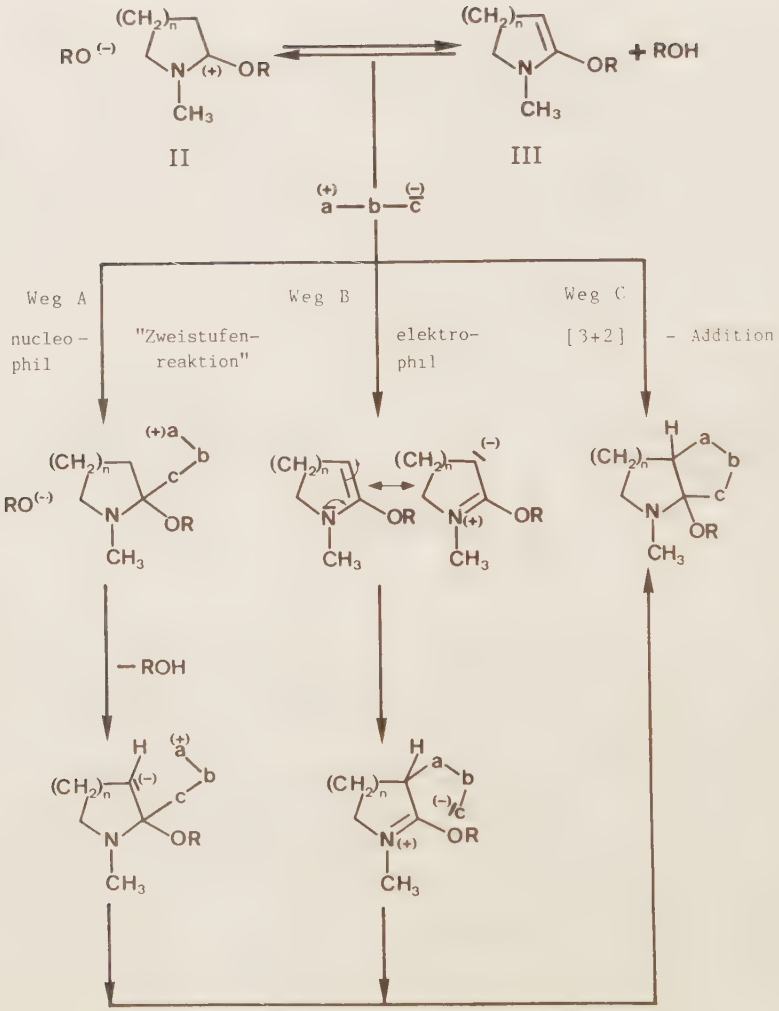
7.2.4 Mechanistische Interpretation der Umsetzungen mit 1,3-Dipolen

Mit bemerkenswerter Leichtigkeit verlaufen die Umsetzungen von 1,3-dipolaren Verbindungen im Lactamacetal-System.
Sind die erhaltenen Ergebnisse aber beweiskräftig für die Existenz der postulierten cyclischen Keten-N,O-acetal - Zwischenstufe?
In Analogie zum Carbinolamin - Enamin - Gleichgewicht kann für die Lactamacetale formuliert werden:

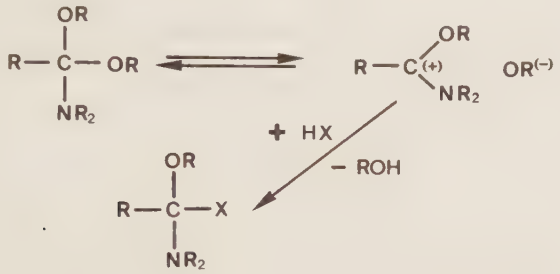


Somit kann sowohl eine konzertierte Synchron-Addition an der Keten-N,O-acetal-Struktur III als auch eine Zweistufen-Reaktion über II oder auch III formuliert werden.
Eine Entscheidung, welcher der möglichen Wege A,B oder C tatsächlich eingeschlagen wird, kann auf Grund des vorliegenden experimentellen Materials noch nicht entschieden werden, allerdings sprechen einige Argumente für den Synchron-Weg C und den nucleophilen Zweistufen-Prozeß A.
Das Schema 11 auf der folgenden Seite stellt die mechanistischen Alternativen dar.

Schema 11

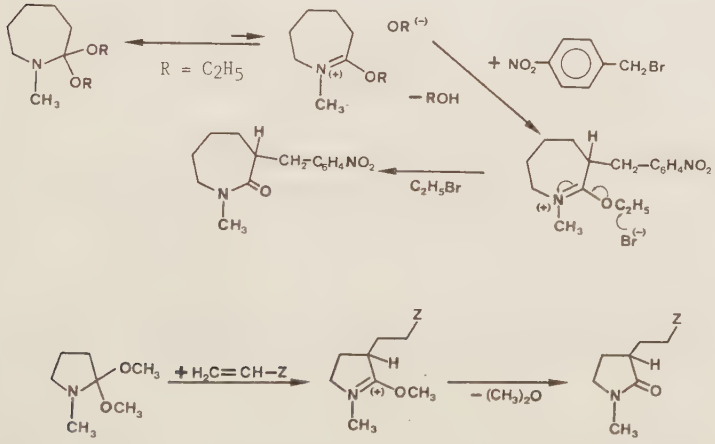

II
III
+ ROH
Weg A
nucleophil
"Zweistufenreaktion"
Weg B
elektrophil
Weg C
[3+2] - Addition
— ROH

Das Reaktionsverhalten der Säureamidacetale ist geprägt durch eine hohe Reaktionsbereitschaft gegenüber Nucleophilen, die formal zu einer Substitution an der "Orthoester"-gruppierung führt[162]:



Somit könnte nach Weg A primär ein nucleophiler Angriff des 1,3-Dipols erfolgen, dem sich eine rasche Cyclisierung anschließt, ohne daß die Reaktion notwendigerweise über ein Keten-N,O-acetal verläuft.

Der inverse Weg scheint wenig plausibel, da elektrophile Reaktionen mit stabilisierten Carbeniumionen bekanntermaßen Lactame ergeben[162]:



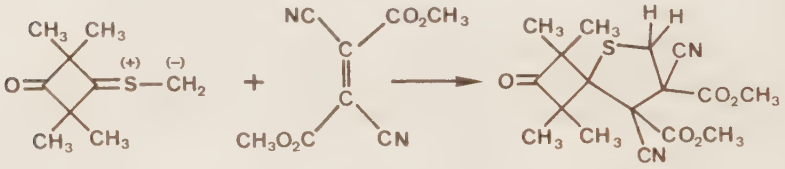
Z = -CN, $-COOC_2H_5$, $-COCH_3$

Bei keiner der durchgeführten Reaktionen sind derartige Produkte nachgewiesen worden.

Die generelle Unterscheidung der Reaktionsmöglichkeiten Weg A bzw. Weg C hat schon seit der ersten Formulierung der 1,3-dipolaren Cycloaddition zu einer tiefgreifenden Kontroverse geführt; es sei hier nur an den immer noch nicht entschiedenen Grundlagenstreit zwischen Huisgen und Firestone erinnert[83-85, 85a)].

Die Literatur ist sich mit Huisgen weitgehend einig, daß 1,3-dipolare Cycloadditionen mehr oder weniger synchron verlaufen, aber ein diradikalischer oder zwitterionischer Mechanismus wenig wahrscheinlich ist.

Erst in allerjüngster Zeit gelang es Huisgen selbst, erste experimentelle Daten über eine möglicherweise zwitterionische Zweistufen-1,3-dipolare Addition zu erhalten[35)]:



Das Auftreten der Diastereomeren bei der Addition des Thiocarbonylylids an Dicyanofumarsäuredimethylester kann als Indiz für eine bisher noch nicht beobachtete zweistufige Addition interpretiert werden.

Für das untersuchte, eher klassisch zu bezeichnende System ergeben sich keine schlüssigen Hinweise, die der Klärung des Feinmechanismus dienen können, da die beobachtete stereochemische Einheitlichkeit der erhaltenen Primäraddukte und die Unabhängigkeit vom Reaktionsmilieu für beide Wege (A oder C) erklärt werden kann.

Der Reaktionsverlauf über eine synchrone Addition könnte weitere Unterstützung finden, wenn es gelänge, in dem Gleichgewichtssystem weitere konzertierte Reaktionen durchzuführen, die nicht dipolar verlaufen, also z.B. [4+2]-Diels-Alder-Reaktionen.

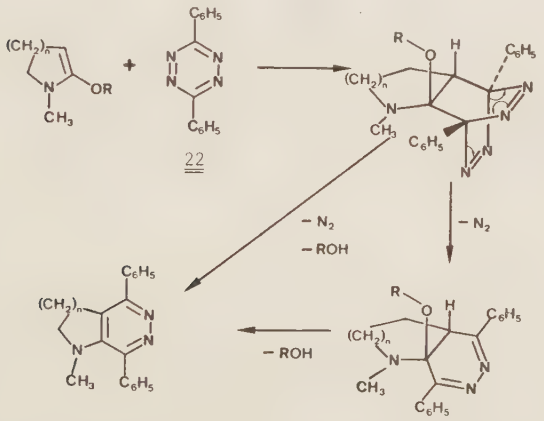
85a) R. Huisgen, in A. Padwa (Hrsg.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Vol. 1, S. 1, Wiley New York, 1984

7.3 Das Lactamacetal / Keten-N,O-acetal - System in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf

Bedingt durch die hochliegenden HOMO's der cyclischen Keten-N,O-acetale kann eine positiv verlaufende Diels-Alder-Reaktion nur mit solchen Dienen stattfinden, die über tiefliegende LUMO's verfügen; d.h. eine Reaktion ist nur im Sinne einer inversen Diels-Alder-Reaktion zu erwarten.

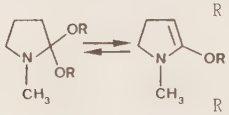
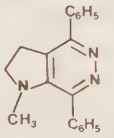
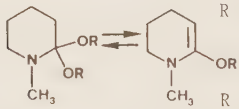
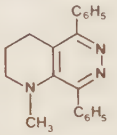
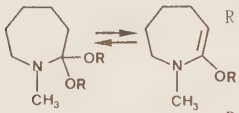
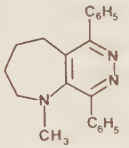
Als geeignetes System bietet sich das bereits erwähnte 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) an (vgl. Kap. 4.3.4 und Abb. 11, S. 74).

Der Verlauf der Umsetzungen ist für alle eingesetzten Lactamacetale identisch: Bei Zugabe des Tetrazins 22 zu den jeweiligen überschüssigen Lactamacetalen erfolgt in exothermer Reaktion und heftiger, quantitativer N_2-Freisetzung die erwartete Umsetzung:

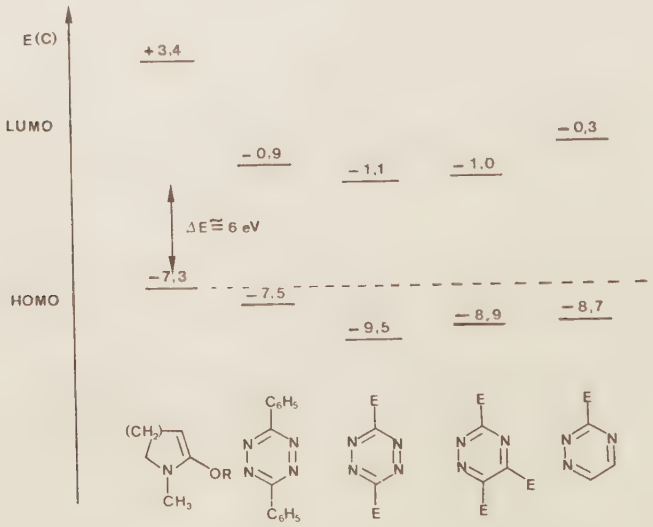


Nach adsorptiver Filtration der eingeengten Reaktionsansätze über Kieselgel resultieren in vorzüglichen Ausbeuten die kondensierten Pyridazine 199 - 201.

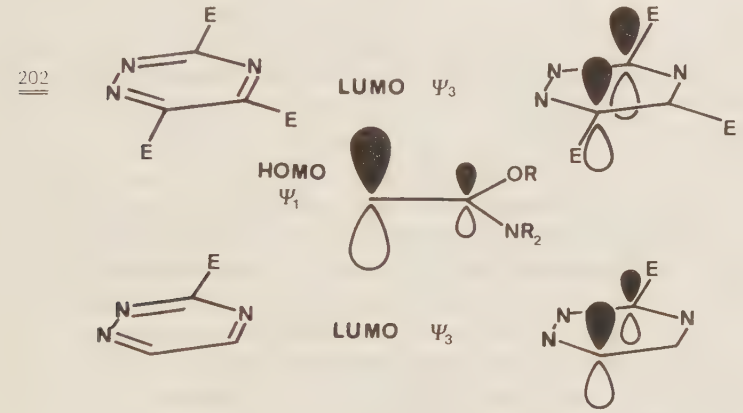
In allen Fällen bleibt die Reaktion erst auf der Stufe des aromatischen Endproduktes stehen, ein alkoholhaltiges Primäraddukt ist nicht nachweisbar.

Lactamacetal / Keten-N,O-acetal		Primäraddukt	Produkt
	R = CH_3 117 R = C_2H_5 174	— —	 199
	R = CH_3 118 R = C_2H_5 175	— —	 200
	R = CH_3 177 R = C_2H_5 176	— —	 201

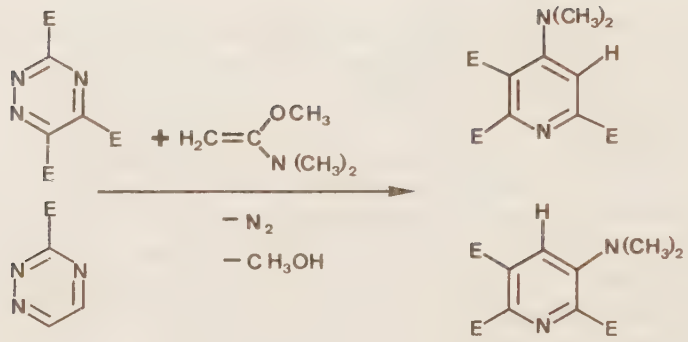
Die außerordentlich raschen Umsetzungen der Reaktionspartner kann als direkte Bestätigung für die nach CAMEO abgeschätzten Grenzorbitalenergien gelten, da die geringe HOMO-LUMO-Trennung der Reaktanden von nur ΔE = 6,4 eV eine schnelle Umsetzung erwarten läßt:



Diels-Alder-Reaktionen mit symmetrischen Tetrazinen erscheinen zwangsläufig regiospezifisch. Um die Verwendung des Lactamacetalsystems als elektronenreiche Dienophilkomponente auch für die Vielzahl unsymmetrischer Diene zu überprüfen, wird der elektronenarme 1,2,4-Triazin-3,5,6-tricarbonsäuretriethylester (202) in die Untersuchung mit einbezogen.
Es ist bekannt, daß Triazinderivate mit Keten-N,O-acetalen reagieren, wobei in einigen Fällen auch Regioisomere gebildet werden[159].
Die Lage der Grenzorbitale läßt für den vorliegenden Fall eine problemlose Umsetzung erwarten (vgl. vorige Seite).
Der Vergleich der Atomorbitalkoeffizienten von 202 mit dem 1,2,4-Triazin-3-carbonsäureethylester ergibt folgendes Bild:



Während für das 3-substituierte 1,2,4-Triazin eine eindeutige Regiochemie vorherzusagen ist, sollte bei Umsetzungen mit 202 auf Grund der sehr ähnlichen Koeffizientengröße der C-Atome 3 bzw. 6 die Möglichkeit der Bildung beider regioisomerer Produkte bestehen. Dennoch erhält Sauer bei Umsetzungen von Keten-N,O-acetalen mit 202 und dem Triazin-monoester ausschließlich das 4- bzw. 3-substituierte Pyridinderivat[158, 159]:



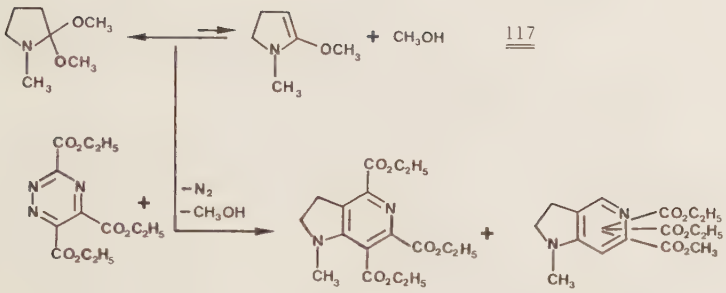
Die Regiochemie der Addition des Tricarbonsäuretrieesters wird offensichtlich stark von weiteren Effekten beeinflußt; Sauer vermutet sekundäre Orbitalwechselwirkungen und sterische Beanspruchung des Übergangszustandes der Reaktion[158].

Frisch destilliertes 202[173] wird in benzolischer Lösung unter gasvolumetrischer Kontrolle mit überschüssigem Lactamacetal vereinigt, worauf die Lösung aufsiedet und spontan N_2 in exothermer Reaktion und nahezu quantitativ (Umsetzung ca. 95% bez. auf 202) abgespalten wird. Die dünnschicht- und gaschromatographische Analyse der Reaktionslösungen zeigt nur für den Fall der Umsetzungen mit 2,2-Dimethoxy-1-methylpyrrolidin (117) zwei Umsetzungsprodukte. In allen anderen Fällen, auch bei der Verwendung der Diethoxyderivate 174 - 176 verläuft die Reaktion einheitlich.

Durch säulenchromatographische Trennung gelingt es, die beiden Reaktionsprodukte aus der Umsetzung von 202 mit 117 rein zu erhalten. Die Auswertung der spektralen Daten der erhaltenen Verbindungen 203 A und 204 A führt zu dem Ergebnis, daß auch bei dieser Umsetzung wie bei allen anderen mit 202 keine Bildung von Regioisomeren stattgefunden hat, sondern regiospezifisch kondensierte Pyridinderivate erhalten wurden:

---

173) H. Dwuletzki, Diplomarbeit Universität Düsseldorf, 1980

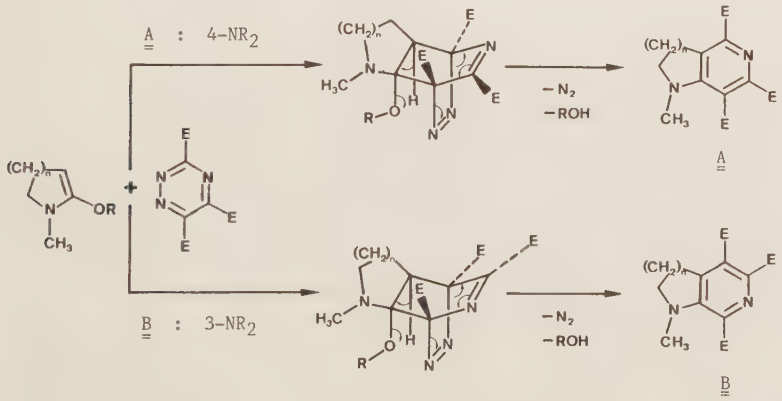


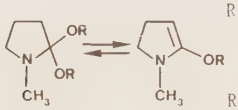
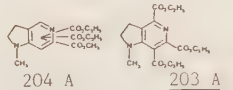
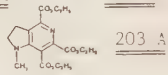
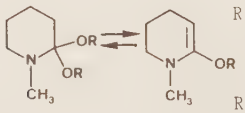
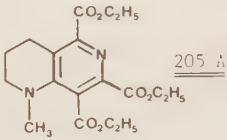
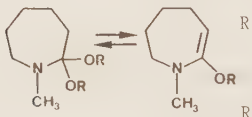
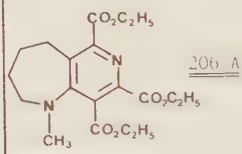
117

202 203 A 204 A

Offensichtlich findet bereits unter den Reaktionsbedingungen eine Umesterung statt; ob diese bereits vor der Cycloaddition am Triazintriester eintritt oder am bereits gebildeten Pyridinsystem kann nicht geklärt werden. Auf Grund der spektralen Daten ist ausgeschlossen, daß es sich hierbei um ein Primäraddukt handelt, das noch die Methoxygruppe trägt.

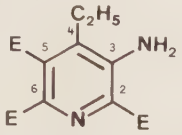
Die Tatsache, daß nur ein mögliches Regioisomer gebildet wird, erschwert zwangsläufig die Aufklärung der Struktur der Verbindungen, die prinzipiell als 3- bzw. 4-Amino-substituierte Pyridinderivate formuliert werden müssen:



Lactamacetal / Keten-N,O-acetal		Primäraddukt	Produkt
	R = CH_3	117	—	 204 A 203 A
	R = C_2H_5	174	—	 203 A
	R = CH_3	118	—	 205 A
	R = C_2H_5	175	—	
	R = CH_3	177	—	 206 A
	R = C_2H_5	176	—	

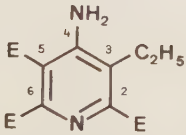
IR-, MS- und ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen lassen lediglich den Schluß zu, daß die erhaltenen Verbindungen keine Isomerengemische, sondern einheitliche Substanzen sind.
Erst mit Hilfe der aussagekräftigeren ^{13}C-NMR-Spektroskopie gelingt die eindeutige Strukturzuweisung[173].
Die folgende Tabelle vergleicht die aus Inkrementrechnungen erhaltenen Verschiebungswerte für die isomeren Pyridinringe mit den gemessenen Werten (20 MHz, $CDCl_3$)[110].

Die Bestimmung der Inkrementwerte wird nach [173] vorgenommen und liefert unter Verwendung der Daten für Ethyl- und Amino-substituierte Pyridinderivate folgendes Ergebnis:



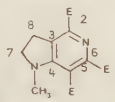
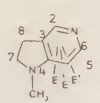
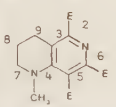
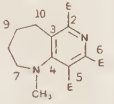
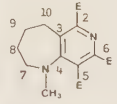
B : 3-NR_2 E = $-COOC_2H_5$

C - Atom	Grundwert	E	NH_2	C_2H_5	E	E	Summe
C - 2	149,8	2,1	-11,9	- 0,1	3,9	- 0,5	143,3
C - 3	123,6	1,0	21,5	- 0,4	- 0,5	3,9	149,1
C - 4	135,7	- 0,5	-14,2	17,0	1,0	- 0,5	138,5
C - 5	123,6	3,9	0,9	- 0,4	2,1	1,0	131,1
C - 6	149,8	- 0,5	-10,8	- 0,1	1,0	2,1	141,5



A : 4-NR_2 E = $-COOC_2H_5$

C - 2	149,8	2,1	- 0,4	0,9	3,9	- 0,5	155,8
C - 3	123,6	1,0	15,5	- 13,8	- 0,5	3,9	129,7
C - 4	135,7	- 0,5	- 0,6	19,6	1,0	- 0,5	154,7
C - 5	123,6	3,9	- 0,4	- 13,8	2,1	1,0	116,4
C - 6	149,8	- 0,5	- 2,7	0,9	1,0	2,1	150,6

 203 A	 204 A	 205 A	 206 A	 206 A · $HClO_4$	Vergleich	Vergleich	Zuordnung
167,04 s 165,37 s 165,03 s	166,91 s 165,34 s	167,85 s 166,39 s 166,09 s	167,17 s 166,50 s 165,44 s	166,11 s 165,94 s 164,96 s			-COO-R
156,19 s 147,81 s 140,96 s 133,85 s 116,54 s	156,16 s 147,82 s 140,46 s 134,26 s 110,45 s	151,44 s 148,39 s 147,03 s 122,54 s 114,41 s	156,44 s 149,89 s 147,28 s 131,71 s 123,30 s	156,04 s 149,53 s 147,46 s 129,22 s 120,43 s	155,8 s 154,7 s 150,6 s 129,7 s 116,4 s	143,3 s 138,5 s 141,5 s 149,1 s 131,1 s	C - 2 C - 4 C - 6 C - 3 C - 5 Pyridin-C-Atome
62,13 t 61,13 t 61,72 t	62,19 t 61,86 t	61,99 t 61,75 t 61,38 t	62,00 t 61,85 t	61,84 t 61,77 t 61,66 t			-COO-CH_2-CH_3
53,88 t	52,89 t	52,28 t	53,74 t	52,75 t			C - 7 : N-CH_2-
	52,52 q						-COO-CH_3
34,74 q	34,69 q	41,23 q	41,27 q	41,27 q			N - CH_3
27,50 t	27,39 t	24,63 t 21,06 t	27,61 t 24,22 t 22,96 t	26,88 t 23,72 t 22,45 t			C - 8 bis C - 10
14,21 q 14,08 q 13,95 q	14,08 q 13,94 q	14,14 q 13,83 q	14,17 q 14,11 q 13,91 q	13,95 q 13,86 q 13,62 q			-COO-CH_2-CH_3

Wie bereits aus der Ermittlung der Vergleichsdaten ersichtlich, sind zwei Effekte für eine eindeutige Strukturzuordnung richtungsweisend, nämlich die Verschiebung der C-Atome, die direkt mit Stickstoff verbunden sind, zu tieferem Feld im 4-Aminopyridin und die Hochfeldverschiebung des C-5-Atoms im Vergleich zum 3-Aminopyridinderivat.
Die erhaltenen Verschiebungswerte von 203 - 206 weisen im Aromatenbereich recht gute Übereinstimmung mit der Rechnung auf, so daß die Strukturzuweisung zu der Reihe der 4-Aminopyridine als gesichert gelten kann.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen Sauers[158, 159] führen die Umsetzungen mit cyclischen Lactamacetalen und 202 regiospezifisch zu kondensierten Pyridinderivaten mit einer Aminfunktion in 4-Stellung (203 A - 206 A).

Zusammenfassend stellen sich die inversen Diels-Alder-Reaktionen im Lactamacetalsystem dar als außerordentlich leicht verlaufende, mit hohen Ausbeuten verbundene, regiospezifische Synthesemöglichkeit für teilweise hydrierte heterocyclische Systeme.

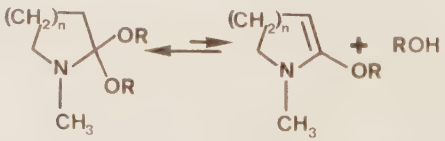
7.4 Interpretation der Reaktionsergebnisse der [3+2]- und [4+2]-Cycloadditionsreaktionen im Lactamacetal / Keten-N,O-acetal - System

Trotz der positiv verlaufenden [3+2]-Cycloadditionen mit den Dipolen 19 und 184 - 186 war letztendlich die Frage nach dem Feinmechanismus der Reaktion ebenso unbeantwortet geblieben, wie die Frage nach der Existenz der cyclischen Keten-N,O-acetale.

Prinzipiell gelten für die [4+2]-Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf die gleichen Überlegungen wie für die 1,3-dipolare Cycloaddition. Die Wahrscheinlichkeit für einen nicht-synchronen Ablauf der Reaktion ist aus grundsätzlichen Überlegungen nicht zu vernachlässigen[174], kann jedoch für die Umsetzungen mit 1,2,4-Triazinen und 1,2,4,5-Tetrazinen als rein theoretisch angesehen werden. Es ist mit diesen Heterodienen keine Umsetzung bekannt, die darauf hindeutet, daß ein nicht-synchroner Reaktionsablauf vorliegt.

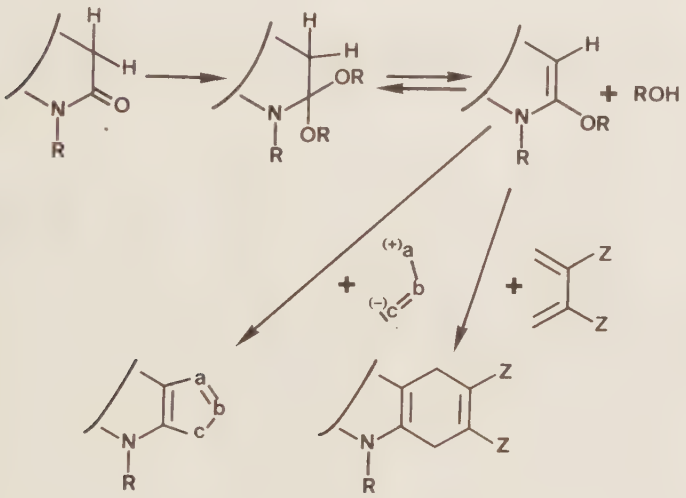
Aus diesen Überlegungen heraus und der Kombination von sowohl hoher 1,3-dipolarer Reaktionsbereitschaft als auch bemerkenswert hoher Reaktivität in inverser [4+2]-Diels-Alder-Reaktion wird ein nicht zwitterionischer Verlauf nahegelegt.

Dieses Ergebnis ist mit der Formulierung einer synchronen Cycloaddition an ein cyclisches Keten-N,O-acetal vereinbar, welches in geringer Konzentration im Gleichgewicht mit dem zugehörigen Lactamacetal vorliegt:



174) J. Sauer und R. Sustmann, Angew. Chem. 92, 737 (1980)

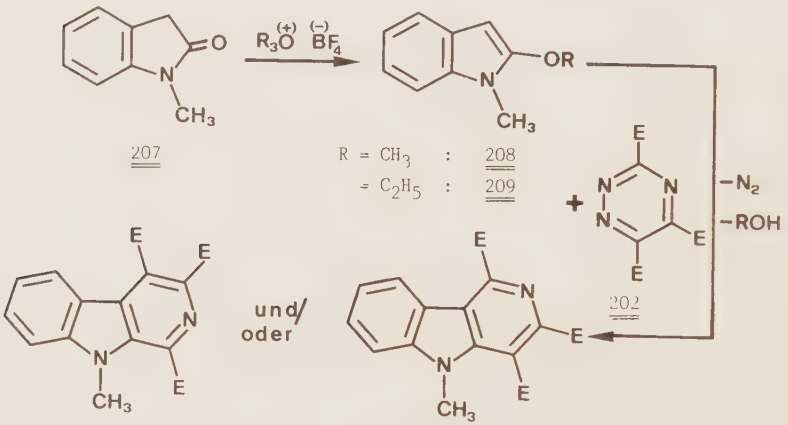
Es kann auf Grund der erhaltenen Ergebnisse gefolgert werden, daß die leicht zugänglichen Lactamacetale eine gut geeignete "Precursor-Struktur" für Einstufenanellierungsreaktionen eines gesättigten stickstoffhaltigen Carbocyclus an einen beliebigen 1,3-Dipol oder ein elektronenarmes Diensystem darstellen:



Die Leichtigkeit, mit der die durchgeführten Cycloadditionen verlaufen, legt Versuche in der angedeuteten Richtung nahe.

7.5 Eine Anwendung des Syntheseprinzips: Einschrittreaktion zum Carbolingerüst

Um die Übertragbarkeit der erhaltenen Ergebnisse auch auf pharmazeutisch relevante Systeme zu überprüfen, wird folgender Reaktionsweg konzipiert:



207 R = CH_3 : 208
= C_2H_5 : 209

202

210 A 210 B E = $CO_2C_2H_5$

Cycloadditionsreaktionen an Indolen sind bekannt[175 - 177], ebenfalls- die Umsetzung von 2-Ethoxyindol bzw. 2-Ethoxy-1-methylindol mit Acetylendicarbonsäuredimethylester[178]:

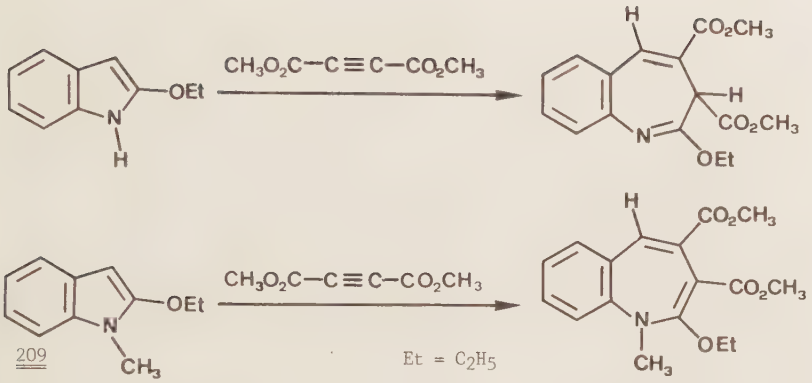
---

175) P. Aluja, J. Singh und N. Amand, Indian J. Chem. 22B, 723 (1983)

176) B. Laude, M. Soufiaoui und J. Arrian, J. Heterocycl. Chem. 14, 1183 (1977)

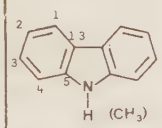
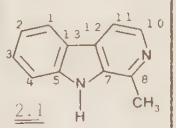
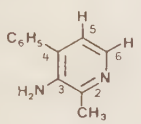
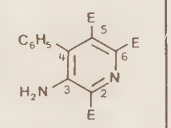
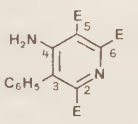
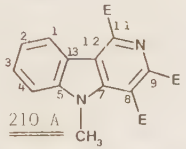
177) M. Ruccia, N. Virona, G. Cusmano, M.L. Mariano und F. Piozzi, Tetrahedron 29, 3159 (1973)

178) H. Plieninger und D. Wild, Chem. Ber. 99, 3070 (1966)



1-Methyl-2-oxo-indolin (207) wird durch literaturbekannte Verfahren aus N-Methylanilin und Chloressigsäurechlorid dargestellt und analog zur Synthese des 2-Ethoxy-1-methyl-indols (209)[178] mit "Meerweins-Salz" (Trimethyloxonium-tetrafluoroborat) zu 2-Methoxy-1-methyl-indol (208) methyliert. Es liegt auf der Hand, daß in diesem Fall das Lactamacetal / Keten-N,O-acetal - Gleichgewicht völlig auf Seiten des resonanzstabilisierten Indolderivates liegt.

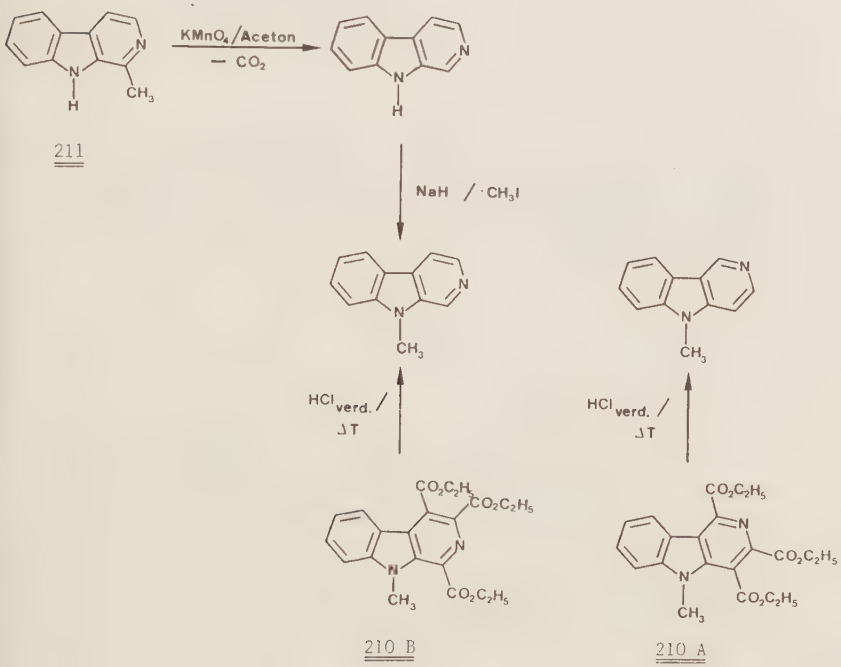
Die Umsetzungen mit 1,2,4-Triazin-3,5,6-tricarbonsäuretriethylester (202) verlaufen träge, wie die Grenzorbitalenergien für die Indolderivate 208 bzw. 209 bereits vermuten lassen (E_{HOMO} ca. -6,5 eV). Erst bei erhöhter Reaktionstemperatur (Toluol, Bad 120 °C) wird gasvolumetrisch die Abspaltung der berechneten Menge N_2 beobachtet.
Aus der Reaktionslösung fällt in der Kälte nach Methanolzusatz das erwartete Additionsprodukt 210 A in 85% Ausbeute an.
Das aus dem vorstehenden Kapitel bereits bekannte Problem der Strukturzuweisung wird wiederum mittels ^{13}C-NMR-Untersuchungen und chemischen Reaktionen vorgenommen.
Um gesicherte Aussagen über das Carbolinsystem ableiten zu können, wird das ^{13}C-NMR-Spektrum von Harman (211) zum Vergleich analysiert und den berechneten Werten[110, 173] gegenübergestellt. Die bekannten Verschiebungen für verwandte Indolsysteme (Carbazol bzw. 9-Methyl-carbazol) sichern die getroffene Zuordnung.

					
Werte nach [110]	Zuordnung	Berechnete Werte nach [110, 173]			Zuordnung
(140,5 s C-5)	142,89 s C-8	147,1 s C-2	150,5 s C-3	155,2 s C-2	143,0 s C - 11
139,6 s C-5	142,46 s C-7	143,4 s C-3	143,9 s C-2	154,5 s C-4	142,82 s C - 7
(125,5 d C-3)	138,67 d C-10	139,0 d C-6	142,1 s C-6	152,3 s C-6	142,32 s C - 9
125,4 d C-3	136,15 s C-5	134,8 s C-4	134,9 s C-4	127,2 s C-3	139,81 s C - 5
(121,9 s C-13)	129,60 s C-12	120,4 d C-5	130,3 s C-5	117,1 s C-5	129,12 d C - 3
122,6 s C-13	129,26 d C-11				125,36 d C - 1
(120,1 d C-1)	122,55 d C-3				121,71 d C - 2
120,0 d C-1	122,55 s C-13				121,26 s C - 13
(118,1 d C-2)	120,64 d C-1				118,73 s C - 12
118,4 d C-2	113,96 d C-2				117,09 s C - 8
(109,0 d C-4)	112,81 d C-4				109,09 s C - 4
110,8 d C-4					

Der Vergleich der Verschiebungen mit den Werten der Pyridinderivate 203 A - 206 A ergibt grundsätzlich gute Übereinstimmung unter der Voraussetzung, daß der Einfluß des kondensierten aromatischen Systems besonders im Pyridinteil deutlich wird, während der Benzolteil den Werten des Carbazols recht ähnlich bleiben sollte.

Aus der Interpretation der ^{13}C-NMR-Daten folgt als Strukturzuweisung für das Diels-Alder-Produkt 210 A die Zugehörigkeit zu dem γ-Carbolin-Grundgerüst.

Um die strukturelle Zuordnung weiterhin zu sichern, werden folgende Reaktionen mit Harman (211) bzw. 210 ausgeführt:



211

210 B

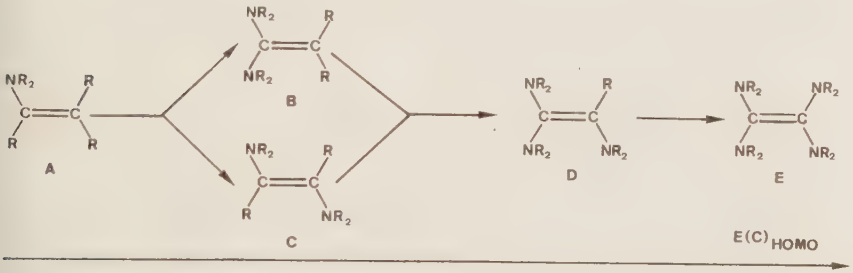
210 A

Nach oxidativem Abbau der 1-Methylgruppe des Harmans (211) und anschließender N-Methylierung kann das erhaltene 9-Methyl-β-carbolin massenspektrometrisch und dünnschichtchromatographisch mit dem Verseifungsprodukt von 210 verglichen werden.
Trotz der geringen Mengen des umzusetzenden Materials sind die erhaltenen Ergebnisse eindeutig: Massenspektrometrisch sind die isomeren Carboline nicht zu unterscheiden; sie zeigen den gleichen M^+-Peak (m/z 182) und Fragmentierungsweg. Dagegen ergibt die dünnschichtchromatographische Untersuchung der Reaktionsansätze in allen verwendeten Fließmitteln eine klare Antwort auf die Zuordnungsfrage:
Die erhaltenen Produkte weisen geringe, aber unterscheidbare Differenzen der R_f-Werte auf.
Es kann somit eindeutig gezeigt werden, daß die spektrale Strukturermittlung korrekte Ergebnisse liefert.

Am Beispiel der Indol-Keten-N,O-acetale 208 bzw. 209 (dieses liefert identisches 210 A) kann belegt werden, daß die Funktionalisierung der Lactamgruppierung zur Keten-N,O-acetalstruktur einen interessanten Syntheseweg für die Darstellung kondensierter Heterocyclensysteme im Zuge von Cycloadditionsreaktionen darstellt.

8 Möglichkeiten und Grenzen der Cycloadditionsreaktionen an Enaminstrukturen

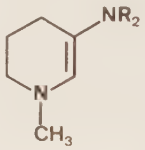
Enamine sind formal als aminosubstituierte Alkene zu interpretieren, deren elektronisches Grundmuster stark von den weiteren Substituenten der Doppelbindung beeinflußt wird. So weisen Nitroenamine eine geringe Reaktionsbereitschaft in Cycloadditionsreaktionen auf, die in ihrem Charakter als "Push-Pull-Olefine" und ihrer kaum vorhandenen Enamineigenschaft begründet ist. In diesem System scheint das Ende einer "Enaminreaktivität" sich anzudeuten, während am "aktivierten Teil" der Reaktivitätsskala die Grenzen noch nicht erreicht sind:



Die Substitution der Enaminbindung mit weiteren Aminofunktionen führt sukzessive zu elektronenreicheren Strukturen.
Es soll im folgenden untersucht werden, ob die Systeme C, D und E auf Grund ihres Verhaltens in Cycloadditionsreaktionen tatsächlich ein "Enaminverhalten" aufweisen.
Ausgenommen wird das System B, da orientierende Versuche an diesen Keten-N,N-acetalen ein nahezu identisches Reaktionsverhalten zu den bereits besprochenen Keten-N,O-acetalen erkennen lassen.

8.1 Darstellung und Reaktionen von 1,2-Diamino-alkenen

1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin-derivate, die in 3-Stellung einen Aminsubstituenten tragen, können als Beispiele der "pseudocyclischen" Endiamine angesehen werden:

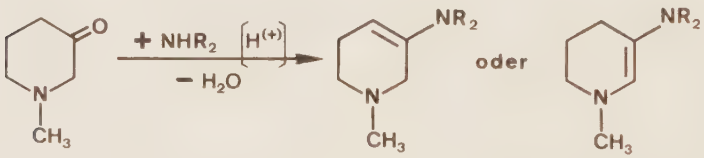


$R^1, R^2 = CH_3$: 213

$R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$: 214

$R^1, R^2 = -CH_2CH_2OCH_2CH_2-$: 215

Die Synthese der benötigten Verbindungen wird auf dem "klassischen Enaminweg" [179] versucht:



212 A B

1-Methyl-piperidon-3 (212), das erst durch Modifizierung der Vorschrift von Prill und McElvain [180] gewonnen werden kann, ergibt im Falle der Umsetzung mit cyclischen Aminen in guten Ausbeuten die Enamine 214 A/B bzw. 215 A/B. Die Umsetzung mit gasförmigem Dimethylamin erbringt eine untrennbare Vielzahl von Reaktionsprodukten, so daß auf eine Darstellung von 213 in Substanz verzichtet wird.

Die erhaltenen Öle können grundsätzlich die Enaminstrukur A oder die 1,2-Diamino-ethen-Struktur B besitzen.

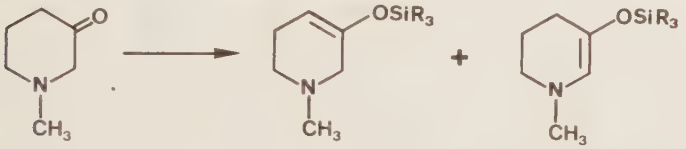
Auf dem üblichen Wege mit 70proz. Perchlorsäure kann kein Iminiumsalz erhalten werden, welches die Struktur A erwarten ließe.

---

179) P. Duhamel, L. Duhamel, J.-C. Legal und J.-Y. Valmot, Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, 3222, 3230

180) E.A. Prill und S.M. McElvain, J. Am. Chem. Soc. 55, 1235 (1933)

Den Beweis für die ausschließliche Bildung der Form B erbringt das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) durch das Auftreten eines olefinischen Singuletts (5,2 ppm) für 1 Wasserstoffatom.
Dieses Ergebnis überrascht umso mehr, als die Überführung von 212 in die möglichen Trialkylsilylenolether je nach den Reaktionsbedingungen unterschiedlich zusammengesetzte Mischungen beider möglichen Isomeren ergibt[181]:



212

5 : 1	Lithiumdiisopropylamid / THF / - 78 °C / R_3SiCl
50 : 1	Lithiumhexamethyldisilazid / THF / - 78 °C / R_3SiCl
1 : 6	NEt_3 / DMF / 80 °C / R_3SiCl

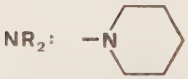
Die Umsetzungen von 214 B bzw. 215 B mit 4-Nitrophenylazid (19) in etherischer Lösung verlaufen außerordentlich heftig. Unter sofortiger N_2-Entwicklung fällt ein zäh-viskoses Produkt an, dem keine einheitliche Zusammensetzung zukommt. Werden bei tiefer Temperatur (-78 bis -20 °C) die Umsetzungen vorgenommen, indem eine etherische Lösung des Azids zu der Diaminokomponente langsam zugetropft wird, fällt ohne Stickstoffentwicklung ein bei tiefer Temperatur stabiler Niederschlag an, der bei Anstieg der Temperatur sich aufbläht, N_2 abspaltet und polymerisiert.
Gleiches Verhalten offenbart 3-(N,N-Dimethylamino)-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (213), das in situ aus 212 und Titan(IV)-tetrakis(dimethylamid) in absol. Ether[144, 145] dargestellt und mit 19 zur Reaktion gebracht wird.

---

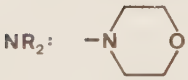
181) M.E. Garst, J.N. Bonfiglio, D.A. Grudoski und J. Marks, J. Org. Chem. 45, 2307 (1980)

8.2 Darstellung und Reaktionen von 1,1,2-Triamino-alkenen

Die Synthese der Ausgangsmaterialien erfolgt durch Thermolyse der 1,1,2,2-Tetraaminoethane[182]:



: 216 218



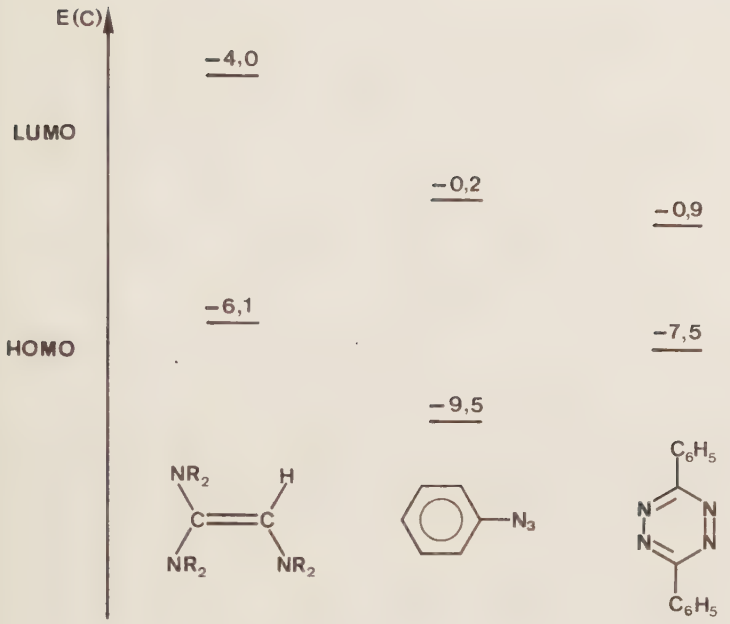
: 217 219

Die Umsetzungen der elektronenreichen Triaminoethene mit 4-Nitrophenylazid sind sehr heftig: Bei Zugabe der etherischen Lösung des Dipols zur Lösung des entsprechenden Ethens erfolgt spontane N_2-Abspaltung unter Aufsieden der Lösung und Verharzung des Reaktionsansatzes. Selbst bei tiefer Temperatur (-78 °C) bleibt der Reaktionsverlauf unvermindert heftig und unkontrollierbar. Die massenspektrometrische Untersuchung der erhaltenen, zäh-viskosen Harze gibt keinen Anhaltspunkt für ein sinnvolles Umsetzungsprodukt, sondern läßt auf Polymerisation schließen.

Hierzu unterschiedlich verlaufen die Reaktionen mit 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22): Selbst nach zehntägigem Erhitzen auf 150 °C in Xylol ist keine Umsetzung feststellbar. Dieser scheinbare Widerspruch - hier unkontrolliert heftige Reaktion bis zu Polymerisation, dort völliges Ausbleiben der Reaktion selbst unter energischen Bedingungen - kann nicht durch die Grenzorbitalenergien der Reaktionspartner erklärt werden:

---

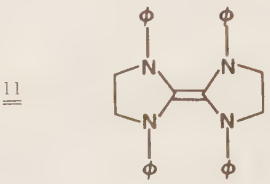
182) P. Ferruti, A. Segre und A. Fere , J. Chem. Soc. (C) 1968, 2721



Hiernach sollte mit dem Tetrazinderivat eine ebenso heftige Umsetzung eintreten wie mit dem Azid. Da dies nicht der Fall ist, unterbleibt die inverse Diels-Alder-Reaktion - obwohl elektronisch stark begünstigt - auf Grund hoher sterischer Beanspruchung des Übergangszustandes der Addition, da die nunmehr frei rotierbaren drei Piperidin- bzw. Morpholinringe den Raum für die Dienophilkomponente "eng" werden lassen.
Auch in diesem Fall dominieren eindeutig sterische Effekte über die elektronischen.

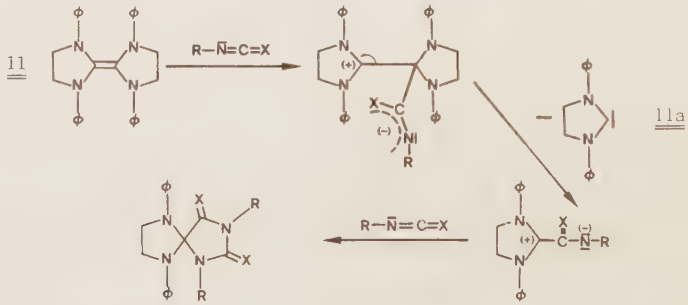
8.3 Reaktionen von Tetraamino-ethen-derivaten

Das "Wanzlick-Olefin" 11 (s. Kap. 3.3.2) stellt einen Vertreter dieser Substanzklasse dar:



(*)

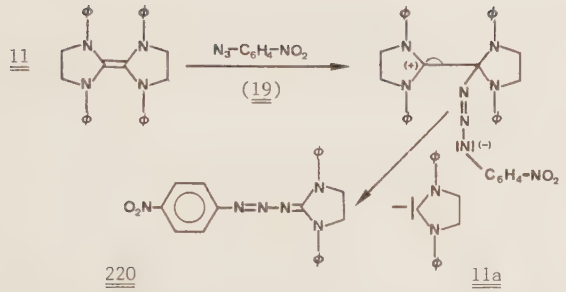
Die Arbeitsgruppe um Regitz[44] hat sich mit diesem Verbindungstyp eingehend befaßt und eine Vielzahl von Cycloadditionen daran vorgenommen; erwähnt seien die Umsetzungen mit Heterocumulenen wie CS_2 oder Isocyanaten[183]:



Charakteristisch für die Reaktionen mit dem "Wanzlick-Olefin" ist die Freisetzung eines Carbens 11a, dem nucleophile Eigenschaften bescheinigt werden. Ebenfalls bei der von Regitz bereits durchgeführten Addition von 4-Nitrophenylazid an 11, wird der Mechanismus über die Bildung von 11a formuliert[44]:

(*): Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird $C_6H_5 = \phi$ gesetzt

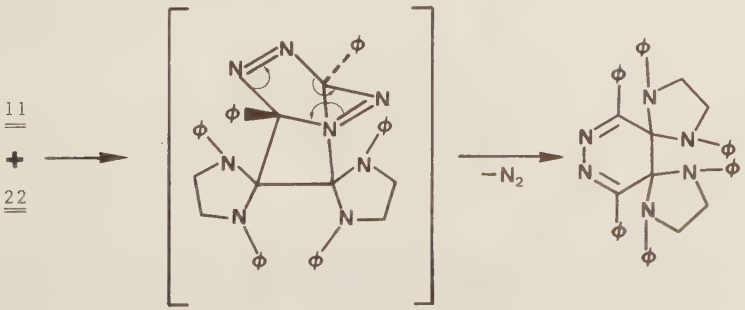
183) M. Regitz und J. Hocker, Synthesis 1970, 301



Die Nacharbeitung der Umsetzung bestätigt die Bildung des Triazens 220 nach Lit.[44]. Die Reaktion des nucleophilen Carbens 11a mit der elektronenarmen Doppelbindung der Iminiumverbindungen ist bereits im Kapitel 3.3.2 beschrieben worden.

Dieser bisher unbekannten Reaktion des "Wanzlick-Olefins" kann eine weitere, auch vom theoretischen Hintergrund beachtenswerte Umsetzung an die Seite gestellt werden:

Bei der Vereinigung von 11 mit dem elektronenarmen Heterodien 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) fällt nach kurzfristigem Erhitzen in siedendem Toluol (Bad 140 °C) ein äußerst schwerlöslicher, orangegelber Feststoff an. Die Wiederholung der Reaktion unter Bestimmung der freigesetzten N_2-Menge ergibt bei Einsatz der Komponenten 11 und 22 im Verhältnis 1:2 eine quantitative Stickstofffreisetzung und nahezu vollständige Umsetzung von 11. Die N_2-Menge entspricht dem Zerfall des instabilen Zwischenproduktes der erwarteten inversen Diels-Alder-Reaktion:



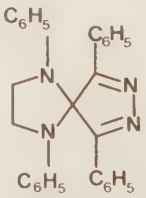
Hiermit nicht in Einklang zu bringen ist das zur vollständigen Umsetzung benötigte Eduktverhältnis von 1:2.

Die erhaltenen spektralen Daten widersprechen der Struktur des erwarteten Diels-Alder-Produktes:

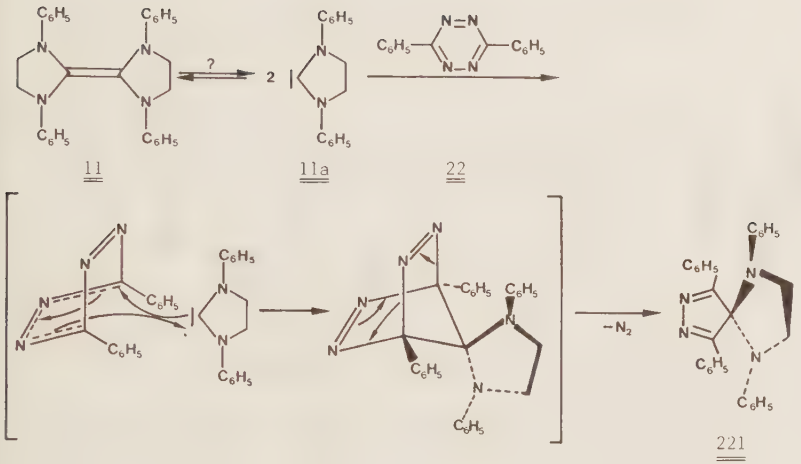
Methode	erwartetes Diels-Alder-Produkt	erhalten	Differenz
Massenspektrometrie:	M^+ : m/z 650	m/z 428	222
^{1}H-NMR-Spektroskopie:	38 H	24 H	14 H
aromatische H	30 H	20 H	10 H
aliphatische H	8 H	4 H	4 H
	als Singulett oder 2 Tripletts	Singulett	Fehl: 11a

Somit hat die Bildung eines Additionsproduktes unter N_2-Abspaltung und formaler Carben (11a)-Eliminierung stattgefunden.
Die Formulierung des Spiroproduktes mit der Struktur 221 steht damit in Einklang:

221



Der Mechanismus der Reaktion kann als ein Beispiel der seltenen 1,4-Addition eines Carbens an ein 1,3-Diensystem interpretiert werden:



11 11a 22

221

Theoretische Betrachtungen über die 1,4-Carbenaddition an 1,3-Diene liefern zusammengefaßt folgende Ergebnisse[184]:

a) Wenn die Addition synchron erfolgt, ist sie generell energetisch ungünstiger als die bekannte 1,2-Addition des Carbens an eine der beiden Doppelbindungen.
Die Aktivierungsenergie für die Methylencarben-Addition an 1,3-Butadien beträgt für die 1,4-Addition 28 kcal/Mol (117 kJ/Mol), während die 1,2-Addition keiner bedarf[185, 186]!

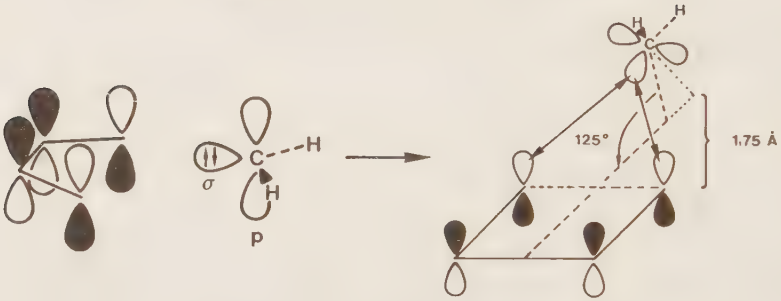
b) Die Bestimmung der Energiehyperfläche der Reaktion liefert eine σ-Annäherung im Winkel von 125° und ein Energieminimum im Abstand von 1,75 Å [184]:

184) W. Schoeller und N. Aktekin, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982, 20

185) R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc. 90, 1475 (1968)

186) N. Bodor, M.J.S. Dewar und J.S. Wasson, J. Am. Chem. Soc. 94, 9095 (1972)

1,4-Addition eines Carbens an 1,3-Butadien[184]:



c) Die Reaktion ist symmetrieerlaubt und kann konzertiert verlaufen.

Für die Umsetzung des "Wanzlick-Olefins" 11 mit 22 entfällt die Alternative einer 1,2-Addition, ebenfalls fällt es schwer, einen ionischen Mechanismus mit einem Tetrazinderivat zu formulieren. Somit scheint ein weiterer Nachweis einer möglichen Carbenreaktion des "Wanzlick-Olefins" erbracht zu sein, der zum anderen auch einen experimentellen Nachweis der sehr seltenen 1,4-Carbenaddition darstellt[187 - 189].

187) V. Franzen, Chem. Ber. 95, 571 (1962)

188) H. Mayr und U.W. Heigl, Angew. Chem. 97, 567 (1985)

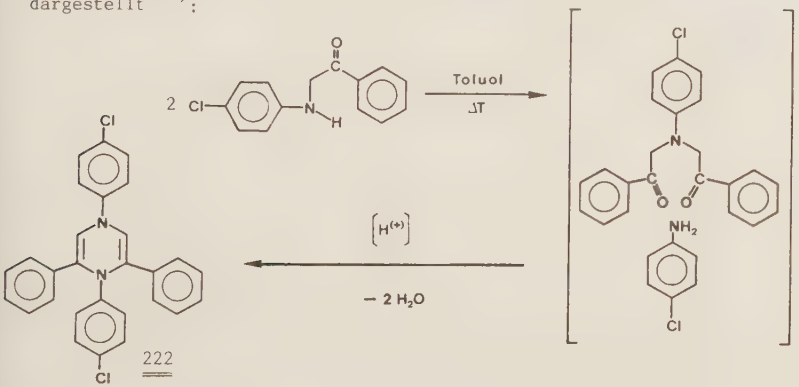
189) L.W. Jenneskens, W.H. de Wolf und F. Bickelhaupt, Angew. Chem. 97, 568 (1985)

8.4 Cycloadditionsreaktionen an cyclischen Endiamin-strukturen

Unter dem Begriff der cyclischen Endiaminstrukturen werden die formalen, elektronenreichen Enaminstrukturen A und B verstanden:

Dihydro- und Tetrahydropyrazine können als elektronenreiche Enamine angesehen werden.
Die Synthese der 1,4-Dihydropyrazine ist nicht problemlos, da sie als formale 8π-antiaromatische Systeme sehr reaktiv sind[190, 191].

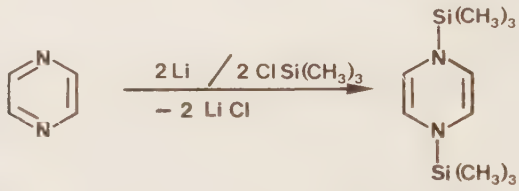
In die Betrachtungen werden das stabile 1,4-Bis(4-chlorphenyl)-2,6-diphenyl-1,4-dihydropyrazin (222) sowie 1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydropyrazin (223) mit einbezogen.
222 wird durch Kondensation von ω-(4-Chloranilino)-acetophenon dargestellt[192]:



222

190) R. Breslow, Angew. Chem 80, 573 (1968)
191) M.J.S. Dewar, Angew. Chem. 83, 859 (1971)
192) R. Schmidt, M. Dimmler und P. Hemmerich, Chem. Ber. 109, 2395 (1976)

Das 1,4-disilylierte Pyrazinderivat 223 kann durch reduktive Silylierung von Pyrazin erhalten werden[193]:

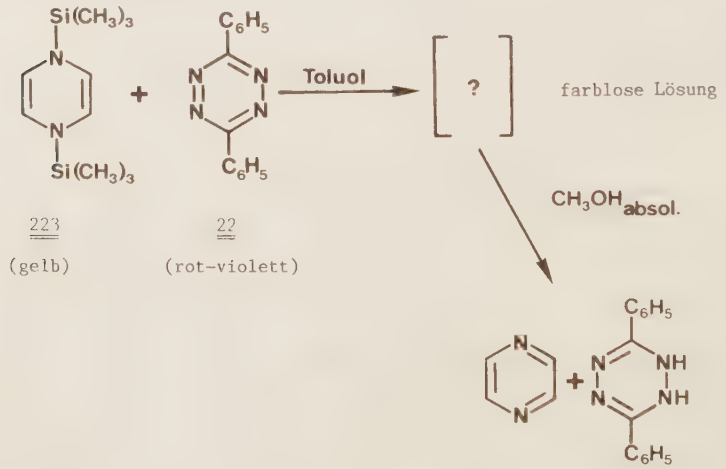


223

223 ist außerordentlich oxidations- und hydrolyseempfindlich, so daß alle Operationen unter inerten Bedingungen durchgeführt werden.

Die Umsetzungen von 222 mit 4-Nitrophenylazid bzw. 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin scheitern. Es ist nicht möglich, unter den gewählten Bedingungen eine Umsetzung zu erreichen. Dieses Ergebnis überrascht nicht, da 222 durch die beiden Phenylsubstituenten in 2- und 6-Stellung zur Anilinogruppierung sicherlich als sterisch anspruchsvoll gelten kann.

223 reagiert mit 22 auf unerwartete Weise:



223 (gelb) 22 (rot-violett)

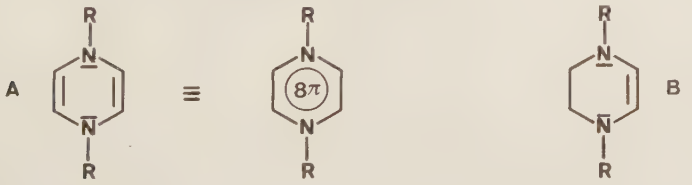
193) R.A. Sulzbach und A.F. Iqbal, Angew. Chem. 83, 145 (1971)

Die intensive Färbung des Tetrazins 22 verschwindet rasch bei Zugabe von 223 gelöst in absol. Toluol. Es tritt aber keine N_2-Entwicklung ein. Bei der methanolytischen Spaltung der Trimethylsilylgruppierung kommt es zur Bildung des reduzierten Tetrazins, dem von der Synthese her bekannten 1,2-Dihydro-3,6-diphenyl-1,2,4,5-tetrazin.
Es liegt nahe, daß durch Methanolyse freies 1,4-Dihydropyrazin gebildet wird, das in einer Redox-Reaktion das eingesetzte Tetrazin zum Dihydroderivat reduziert. Welcher Art die Wechselwirkungen in Lösung sind {Charge-Transfer (CT) oder SET} kann ohne genauere Untersuchungen des Systems nicht entschieden werden.

Werden unter inerten Bedingungen etherische Lösungen von frisch sublimiertem Azid 19 und 1,4-Bis(trimethylsilyl)-1,4-dihydropyrazin (223) vereinigt, tritt sofortige N_2-Abspaltung und Bildung eines schwarzen Niederschlags ein. Die massenspektrometrische Untersuchung des "Produktes" zeigt, daß Polymerisation stattgefunden hat, da der Niederschlag selbst bei 350 °C nicht verdampfbar ist.

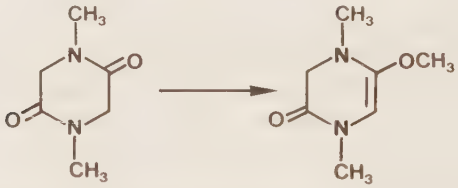
Keine der durchgeführten Cycloadditionen an 1,4-Dihydropyrazinen führt zum Erfolg. Gründe hierfür sind sicherlich in der systembedingten Instabilität der Verbindungsklasse und daraus resultierender hoher Reaktivität gegenüber geeigneten anderen Agentien. Somit scheinen 8π-Dihydropyridazinderivate keine geeigneten Reaktionspartner in Cycloadditionsreaktionen zu sein.

Nicht mehr als Antiaromat, sondern als echtes cyclisches 1,2-Diaminoethen-Derivat muß die Struktur B aufgefaßt werden:

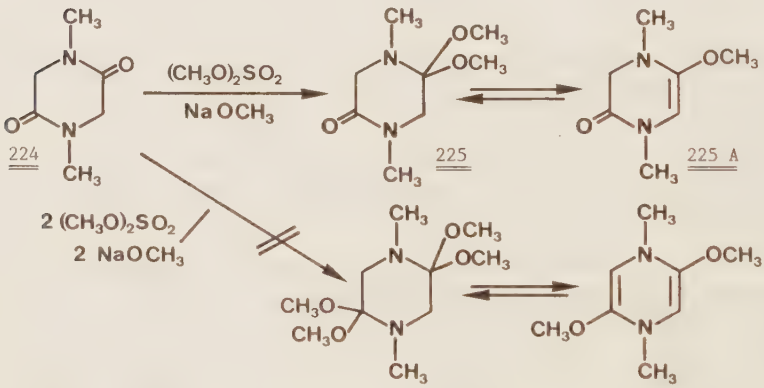


Ist die Begründung des Ausbleibens von Cycloadditionen am Dihydropyrazingerüst grundsätzlich richtig, sollte bei geänderter elektronischer "Umgebung" in B wieder das normale Enaminverhalten beobachtbar sein.

Das Enaminstrukturelement der Pyrazine ist ebenfalls im 1,4-Dimethyl-2,5-diketopiperazin (224) (Sarkosinanhydrid) vorgebildet, wenn die Ergebnisse des Kapites 7 zugrunde gelegt werden:



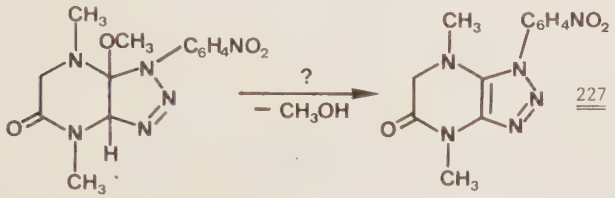
Nach der allgemeinen Vorschrift zur Synthese der Lactamacetale sollte aus 224 die Bildung des Mono- oder Dilactamacetals möglich sein, das sich dann mit dem entsprechenden cyclischen Keten-N,O-acetal im Gleichgewicht befindet:



Die Synthese des Dilactamacetals gelingt weder durch Alkylierung mit Dimethylsulfat noch mit Trimethyloxonium-tetrafluoroborat. Dieses Ergebnis kann als Folge der Instabilität des notwendigerweise entstehenden Dikations interpretiert werden.

Auf beiden Wegen gelingt nur die Isolierung eines instabilen, knoblauchartig riechenden Öls, dessen spektroskopischen Daten für das Vorliegen der Monolactamacetal-Struktur 225 sprechen.

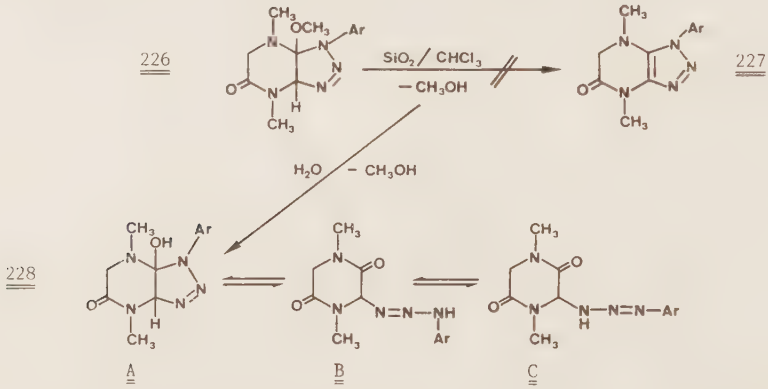
Wie für die bereits beschriebenen Lactamacetalgleichgewichte gilt auch in diesem Fall, daß spektroskopisch das Keten-N,O-acetal nicht nachgewiesen werden kann. Dennoch verläuft die Umsetzung mit 4-Nitrophenylazid im Sinne einer 1,3-dipolaren Cycloaddition und liefert in hoher Ausbeute 226:



Das Addukt 226 ist als Feststoff stabil, zersetzt sich aber in Lösung. Die katalytische Methanoleliminierung (vgl. S. 189) mittels Kieselgel und Chloroform liefert ein dünnschichtchromatographisch einheitliches Produkt, das erst weit oberhalb des Schmelzpunktes N_2 abspaltet. Die erhaltenen spektroskopischen Daten scheinen widersprüchlich:

Methode	Ergebnis	erwartet für 227
^{1}H-NMR-Spektroskopie (80 MHz, DMSO-d_6, δ in ppm)	2 x N-CH_3 : 2,9 (s) 2,83 (s) 1 H : 4,14 (s) 1 H : 4,10 (s) 1 H : 5,53 (s) 4 H Aromaten (AA'BB') 1 OH oder NH : 12,9	dito dito dito dito — dito —
Elementarzusammensetzung	$C_{12}H_{14}N_6O_4$ (306)	$C_{11}H_{10}N_6O_4$ (288)
Massenspektrometrie M^+ ? oder Ion der höchsten Masse	m/z 278	m/z 288
IR-Spektroskopie (KBr gegen KBr)	NH-Valenzschwingung: 3165 cm^{-1} Amid-Valenzschwingung: 1690 - 1645 cm^{-1}	— dito

Erklärbar werden die erhaltenen Daten durch Annahme des folgenden Reaktionsablaufes:

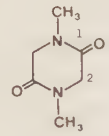
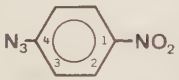
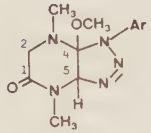
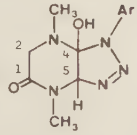
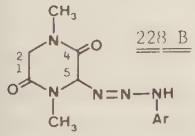


Es kommt nicht zur Methanoleliminierung unter Bildung des Triazols 227, sondern zur Hydrolyse der Orthosäureamidfunktion in 228 A. Eine Entscheidung darüber, welches der drei Tautomeren A, B oder C von 228 vorliegt, sollte durch ^{13}C-NMR-Untersuchungen zu fällen sein. Hierbei tritt die Instabilität des Primäraddukts 226 störend in Erscheinung.

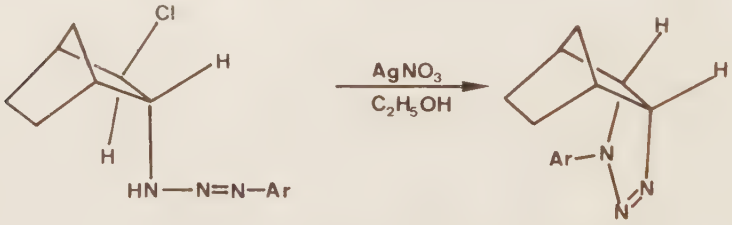
Durch Vergleich der ^{13}C-NMR-Daten von 4-Nitrophenylazid (19) und Sarkosinanhydrid (224) können die strukturbestimmenden Kohlenstoffatome lokalisiert werden.

Die notwendige vergleichende Inkrementrechung erfolgt mit Hilfe von Lit.[88] und [110].

Das Auftreten von zwei Signalen bei tiefem Feld (Singulett) von 164,81 und 161,06 ppm, die Lactamcarbonylkohlenstoffatomen zugeordnet werden können und das Fehlen eines quartären Kohlenstoffatomsignals (erwartet bei ca. 110 ppm) läßt nur den Schluß auf eine der beiden möglichen tautomeren Triazenstrukturen B oder C zu.

Verbindung	Gemessene ^{13}C - Verschiebung	Rechnung[88, 110]	Zuordnung
 224	163,31 (s) 50,99 (t) 32,29 (q)		C - 1 C - 2 N - CH_3
 19	146,66 (s) 125,50 (d) 120,06 (d) 144,09 (s)		C - 4 C - 2,6 C - 3,5 C - 1
 226	168,57 (s) 144,13 (s) 142,96 (s) 125,20 (d) 116,97 (d) 102,53 (s) 87,48 (d) 52,22 (t) 51,64 (q) 36,96 (q) 32,51 (q)	119,6 (s) 82,2 (d) 57,4 (t) 44,3 (q)	C - 1 C - 4' C - 1' C - 2',6' C - 3',5' C - 4 C - 5 C - 2 O - CH_3 2x N - CH_3
 228 A  228 B	164,81 (s) 161,06 (s) 147,38 (s) 141,89 (s) 125,78 (d) 113,78 (d) 82,08 (d) 50,77 (t) 32,81 (q) 31,14 (q)	111,7 (s) für C-4 228 A 79,7 (d) für C-5 228 A 86,5 (d) für C-5 228 B	C - 1 oder C - 4 C - 4' C - 1' C - 2',6' C - 3',5' C - 5 C - 2 2x N - CH_3

Im Widerspruch hierzu steht allerdings das Ergebnis der massenspektrometrischen Untersuchung, da als Ion der höchsten Masse m/z 306 erwartet, aber m/z 278 registriert wird. Dies entspricht dem normalen Verhalten der Triazolinaddukte, deren Peak der höchsten Masse der M^+-28 - Peak ist, da unter den Bedingungen der Massenspektrometrie sofort N_2-Eliminierung eintritt, bevor das gesamte Molekülion registriert werden kann.
Dieses Indiz für ein Triazolinderivat wird weiterhin dadurch erhärtet, daß eine nachfolgende [M^+-28] - 17 - Fragmentierung beobachtet wird, die der Abspaltung von OH aus der Struktur A entspräche.
Zu ähnlich widersprüchlichen Ergebnissen kamen Zalkov und Hill[194] bei der Synthese von 3-[4-Nitrophenyl]-3,4,5-triaza-tricyclo(5,2,1,$0^{2,6endo}$)dec-4-en:



Die 3-Chlornorbornanvorstufe ergibt ein dem Triazolin sehr ähnliches Massenspektrum, das die Autoren damit erklären, daß unter den Bedingungen der Massenspektrometrie bereits die Triazolinbildung eintritt.
Cyclisiert das Triazenderivat B oder C unter den Messbedingungen zum Triazolin A, kann sofortige N_2-Abspaltung gefolgt von OH-Fragmentierung eintreten. Somit stellt das erhaltene Massenspektrum nicht notwendigerweise einen Beweis für die cyclische Triazolinform A dar.
Als letzter ungeklärter Punkt der Strukturzuordnung von 228 ist noch die Frage zu klären, welches Triazenderivat (B oder C) vorliegt.

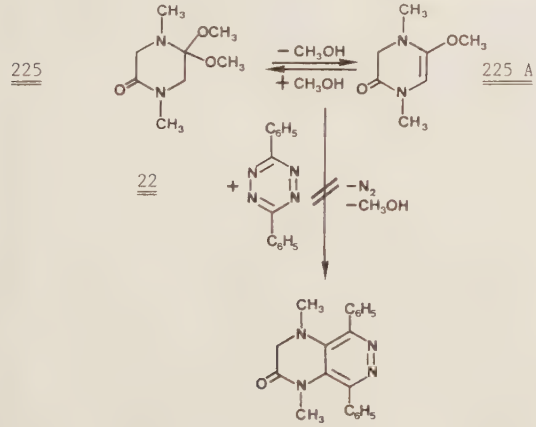
194) L.H. Zalkov und R.H. Hill, Tetrahedron 31, 831 (1975)

Aus der reinen Ringöffnungsreaktion resultiert primär die Form B, weiterhin zeigen IR[195, 197]-, NMR[196-200]- und massenspektrometrische Untersuchungen[201], daß im Falle elektronenziehend substituierter Aromaten im Triazensystem das 1H-Tautomere vorliegt:

In Übereinstimmung mit den Literaturbefunden steht ebenfalls die Tatsache, daß im ^{1}H-NMR-Spektrum keine Kopplungen auftreten, die der Struktur C zuzuordnen wären. Das Methin-Signal bei 5,35 ppm (DMSO-d_6) läßt keine Aufspaltung zum Dublett erkennen.

Somit kann die Struktur B als gesichert angesehen werden entsprechend 1,4-Dimethyl-3-[3-(4-nitropheny1)-1-triazeno]-piperazin-2,5-dion (228 B).

Die Umsetzung von 225 bzw. 225 A mit 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) führt nicht zu dem erwarteten Pyrazinopyridazinsystem:



195) T. Mitsuhashi und O. Simamura, Chem. Ind. (London) 1964, 578

196) D. Hadzi und J. Jan, Spectrosc. Lett. 1, 139 (1968)

197) D.L. Hooper und K. Vaughan, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1981, 1161

198) H. Iwamura, K. Albert und A. Rieker, Tetrahedron Lett. 1976, 2627

199) N.S. Isaacs und E. Rannala, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1979, 899

200) K. Vaughan, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1977, 17

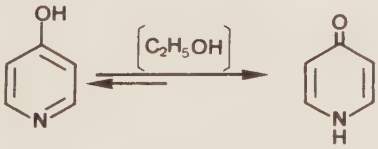
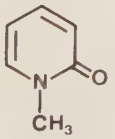
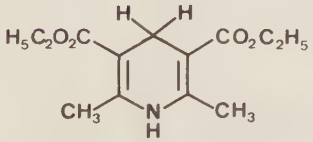
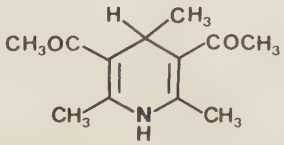
201) G. Vernin, C. Siv und J. Metzger, Bull. Soc. Chim. Belg. 88, 161 (1979)

Bei erhöhter Temperatur und längerer Reaktionszeit (130 °C, Toluol, 5 Tage) kann nur hydrolytisch gebildetes Sarkosinanhydrid (224) nachgewiesen werden, aber kein Addukt.

Das untersuchte Lactamacetalsystem 225 - 225 A reagiert "normal" in 1,3-dipolarer Cycloaddition mit 4-Nitrophenylazid (19), jedoch nicht in inverser [4+2]-Diels-Alder-Reaktion. Offensichtlich übt die zweite Lactamgruppierung in β-Position zur Keten-N,O-acetalfunktion einen elektronenvermindernden Einfluß aus, der genügt, um die Reaktion mit dem Tetrazin 22 zu unterbinden, aber nicht ausreichend kräftig ist, um die Triazolinbildung mit 19 zu verhindern.

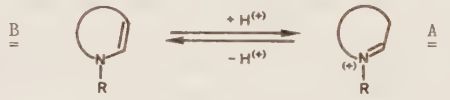
8.5 Versuche der 1,3-dipolaren Cycloaddition an Dihydropyridinen

Die positiven Ergebnisse, die Ondrus et al.[99, 100] bei der Umsetzung von Cyanazid mit 1,2-Dihydropyridinen erhielten, regten dazu an, dieses System in Reaktionen mit 4-Nitrophenylazid zu untersuchen.
Die Ergebnisse mit verschiedenen Dihydropyridinen sind überaus eindeutig: In keinem Fall kann ein Cycloadditionsprodukt nachgewiesen werden.
Für die Umsetzungen mit Dihydropyridinen sind offenbar die Grenzen des hochreaktiven 4-Nitrophenylazids erreicht; in diesem System kann eine Reaktion nur mit dem besonders aktivierten Cyanazid erfolgen. Die Verknüpfung zweier "Olefinbindungen" über ein gemeinsames Stickstoffatom führt anscheinend zu einem wenig aktivierten Enaminsystem.

Dihydropyridine	Bedingungen
	"Enamin":Azid 1:1 Ethanol; 100 °C 5 Tage
	dito
	keine Umsetzung dito
	dito

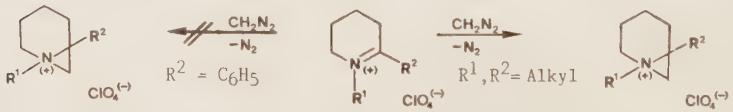
9 Zusammenfassung

In der vorstehenden Arbeit ist der Versuch unternommen worden, die Reaktivität von Enaminstrukturen in Cycloadditionsreaktionen abzugrenzen. Das Protonierungsgleichgewicht zwischen Iminiumverbindung und Enamin verknüpft die beiden elektronischen Antipoden:

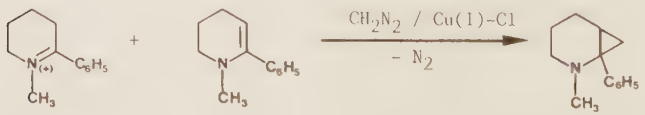


Die Iminiumverbindung A besitzt als elektronenarme Spezies ein tiefliegendes LUMO (E ca. - 8 eV), während Enamine relativ hochliegende Grenzorbitale besitzen, also elektronenreiche Strukturen darstellen.

1. Das Iminiumsystem A der cyclischen Enamine kann nicht mit einer "universellen" Cycloadditionskomponente umgesetzt werden. Alkylsubstituierte Verbindungen dieses Typs lassen sich nach Leonard[19] mit Diazomethan zur Reaktion bringen; bei in 2-Stellung phenylierten Verbindungen versagt die Methode:

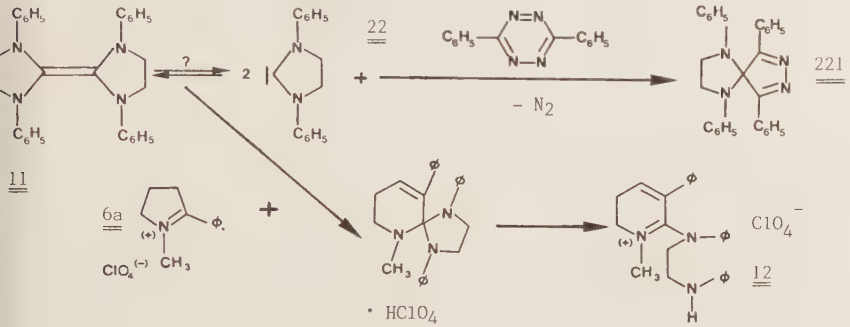


2. Für Reaktionen mit Diazomethan kann wahrscheinlich gemacht werden, daß primär keine Carben-Addition erfolgt. Kreuzungsreaktionen mit katalytisch erzeugtem Carben ergeben kein Addukt an der Iminiumstruktur, sondern nur an der Enamindoppelbindung:



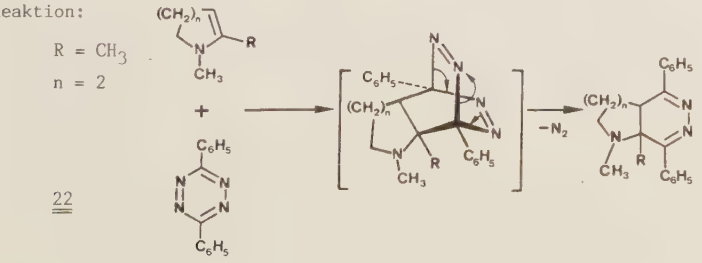
8a : 8 = 100 : 1 — ca. 200 : 10

3. Als Grund für das Ausbleiben der Carbenaddition an Iminiumverbindungen kann die mangelnde Nucleophilie des Methylencarbens gelten. Der indirekte Nachweis der Richtigkeit dieser Vermutung wird durch die erfolgreiche Umsetzung mit einem "nucleophilen Carben" erbracht:

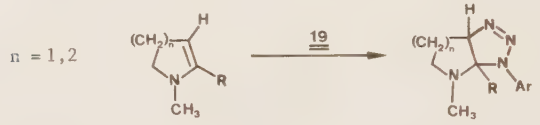


Gestützt wird das Reaktionsverhalten von 11a bzw. 11 durch die glatte 1,4-Addition des Carbens an 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) unter Bildung der spirocyclischen Komponente 221. Beispiele für eine derartige Carbenreaktion sind sehr selten, da diese Addition im Vergleich zur 1,2-Addition energetisch ungünstiger ist.

4. Die Untersuchung der Reaktionsbereitschaft wird auf das Enaminsystem B ausgedehnt, wobei die Reaktivität der cyclischen Enamine in [2+1]-, [2+2]-, [3+2]- und [4+2]-Cycloadditionen qualitativ ermittelt wird. Einbezogen werden auch nicht konzertiert verlaufende "nucleophil-elektrophil"-Ringschlußreaktionen. Als Ergebnis zeigt sich eine außerordentlich hohe Umsetzungsgeschwindigkeit der Enaminstruktur B bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition mit 4-Nitrophenylazid (19). 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) reagiert nur mit sterisch leicht zugänglichen cyclischen Enaminen B in inverser Diels-Alder-[4+2]-Reaktion:

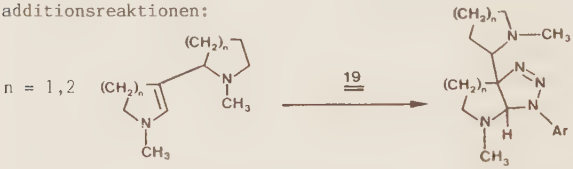


5. Umsetzungen cyclischer Enamine B mit 19 führen in guter Ausbeute regiospezifisch und einheitlich zu Triazolinaddukten:



In 2-Stellung unsubstituierte cyclische Enamine werden trotz bekannt hoher Labilität und Neigung zur spontanen Oligomerisierung in 1,3-dipolarer Addition mit 19 abgefangen:

Die Dimeren der Grundkörper sind ebenfalls nachweisbar durch Cycloadditionsreaktionen:

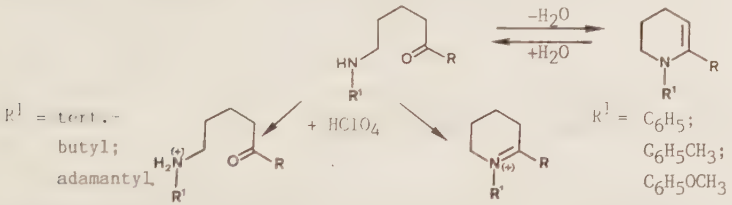


6. Geeignet substituierte Aminoketone führen durch intramolekulare Cyclisierung zu Enaminen des Typs B, falls der Rest R^1 des Aminsubstituenten nicht so voluminös ist, daß aus sterischen Gründen eine Cyclisierung unterbleibt:

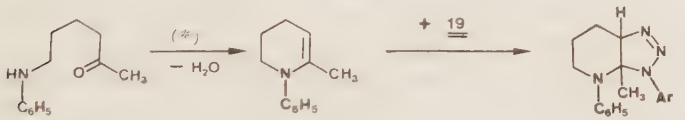
$R^2 = CH_3$

$R^1 =$ CH_3, $CH_2C_6H_5$, $CH_2CH_2C_6H_5$, -cyclohexyl, - i-propyl

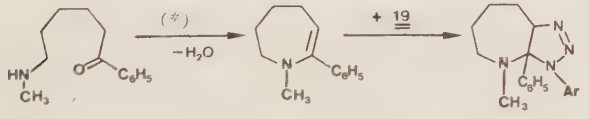
Wird trotz hoher Nucleophilie der Aminogruppe sterisch die Enaminbildung verhindert, werden bei Perchlorsäurezusatz die offenkettigen Keto-ammoniumsalze erhalten.
Wirkt der Substituent R^1 dagegen ausschließlich nucleophiliemindernd, werden beim Ansäuern die cyclischen Iminiumsalze erhalten:



Eine mögliche Enaminzwischenstufe kann vom Aminoketon ausgehend auf Grund der außerordentlich hohen Reaktionsbereitschaft des Azids 19 nachgewiesen werden:



In analogen Umsetzungen führt die angewandte "Molekularsieb-Katalyse" ebenfalls zum Erfolg:



7. Das Reaktionsverhalten elektronenziehend (Z-) substituierter Enamine in 1,3-dipolarer Cycloaddition kann in Abhängigkeit folgender Faktoren diskutiert werden:
   a) Akzeptoreigenschaft des Z-Substituenten
   b) Donoreigenschaft der Aminofunktion
   c) Substitutionsgrad der Enamindoppelbindung, der sowohl die Lage des Enamin-HOMO's als auch die Zugänglichkeit des Reaktionsortes bestimmt

(*) : Unter Verwendung von 5 Å Molekularsieb (Merck Nr. 5705)

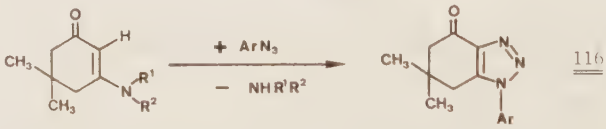
a) Es kann anhand der zur Umsetzung notwendigen Bedingungen qualitativ folgende Reihe der Akzeptorstärke des Substituenten Z ermittelt werden:

$$-COOC_2H_5 \approx -COCH_3 < -CN \ll -NO_2$$

In diesem Sinne nimmt die Stabilisierung des Systems als "echtes Push-Pull-Olefin" durch Betonung der ladungsgetrennten Grenzstruktur zu:

Ausdruck dieses Verhaltens ist die abnehmende Reaktionsbereitschaft gegenüber 4-Nitrophenylazid (19).

b) Für alle durchgeführten Umsetzungen kann keine Abhängigkeit des Reaktionsverlaufes von der Art des Aminsubstituenten festgestellt werden. Der Unterschied der $E(C)_{HOMO}$-Werte für primäre bis tertiäre Aminogruppen (ca. 0,4 eV) läßt zwar eine verbesserte Reaktionsbereitschaft tertiärer Enamine erwarten, allerdings ist der Energieunterschied zu gering, um auf dieser Basis eine detailliertere Abschätzung des Reaktionsverhaltens vornehmen zu können.
Wie diffizil eine rein elektronische Begründung des Reaktionsgeschehens ist, zeigt das Beispiel der Dimedon-Enaminone:

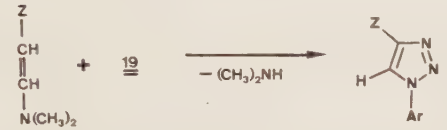


116

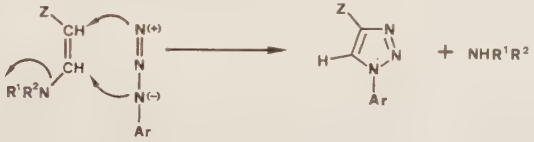
Nur das N-tertiäre Derivat liefert nach der Amineliminierung das erwartete Triazol 116. Dieses Ergebnis könnte ein Beweis für die Dominanz der elektronischen Begünstigung über die sterische Zugänglichkeit der Enamindoppelbindung sein, da nur Dank der Anwesenheit des Donorsubstituenten Dimethylamin die Addition elektronisch möglich wird, gleichzeitig aber dieser Substituent durch seine Raumerfüllung die Addition sterisch erschwert.
Bei den Umsetzungen von Enaminen mit 4-Nitrophenylazid kann dieser Widerstreit der Einflüsse verallgemeinert werden:

Für eine 1,3-dipolare Addition ist das Vorhandensein eines genügend hoch liegenden HOMO's des Enamins eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung. Erst wenn die sterischen Einflüsse auf das Reaktionssystem die Addition ebenfalls erlauben, findet die Umsetzung statt.

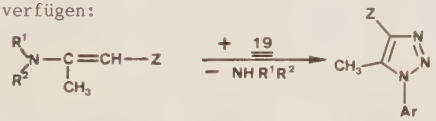
c) Unsubstituierte "Push-Pull-Alkene" reagieren glatt mit 19 zu 4-Z-substituierten Triazolen:



Die relativ ungünstige Lage des reaktionsbestimmenden HOMO's der Enaminstruktur legt als Erklärung für die überraschend leichte Reaktion die irreversible Stabilisierung zum Triazol nahe:



Völlig analoges Verhalten zeigen die methylsubstituierten Enaminstrukturen, die noch über ein zur Aminfunktion ß-ständiges Wasserstoffatom verfügen:



Es ist keinem Fall gelungen, ein Triazolinprimäraddukt zu isolieren, das die Möglichkeit zur Amineliminierung besitzt.
Für beide Substanzklassen kann in umfangreichen Reaktionen gezeigt werden, daß die Triazolinbildung unabhängig von der Art des eingesetzten Aminsubstituenten ist; in jedem Fall entstehen die Triazolverbindungen.

Wird durch Substitution in ß-Position zur Aminfunktion die mögliche Amineliminierung unterbunden, können die Triazolinaddukte problemlos isoliert werden:

Generell wird keine Azidaddition an benzoylierte Enaminone beobachtet, wofür mesomere Stabilisierung zwitterionischer Grenzstrukturen verantwortlich sein könnte.

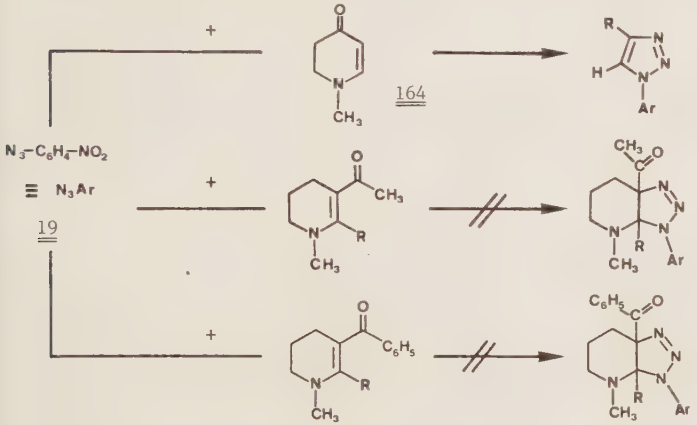
Im Falle persubstituierter "Push-Pull-Alkene" sind die Ergebnisse überraschend:

Nach primärer Addition entsteht unter C-C-Bindungsspaltung im Zuge einer Umlagerungsreaktion, für deren Mechanismus mehrere Varianten denkbar sind, sowohl im Fall des Amino- wie auch des Methylamino-enaminons das 4-Nitrophenylacetanilid (150).

Ebenfalls als Ausnahmereaktion kann die Addition von 4-Nitrophenylazid (19) an 146 bezeichnet werden:

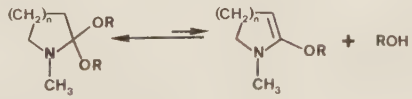
Die Umsetzung verläuft wahrscheinlich unter intermediärer Isomerisierung des Enaminons 146 und führt zur Bildung isomerer Addukte.
Alle weiteren Umsetzungen mit per-substituierten Enaminonen verlaufen trotz höher liegender Enamin-HOMO's negativ. Als Erklärung für das Ausbleiben der Reaktion kann die Raumerfüllung durch die vier Substituenten der Enamindoppelbindung dienen, die die Addition von 19 verhindert.

8. Die Übertragung der Ergebnisse auf cyclische Enaminone bestätigt grundsätzlich die erhaltenen Aussagen:



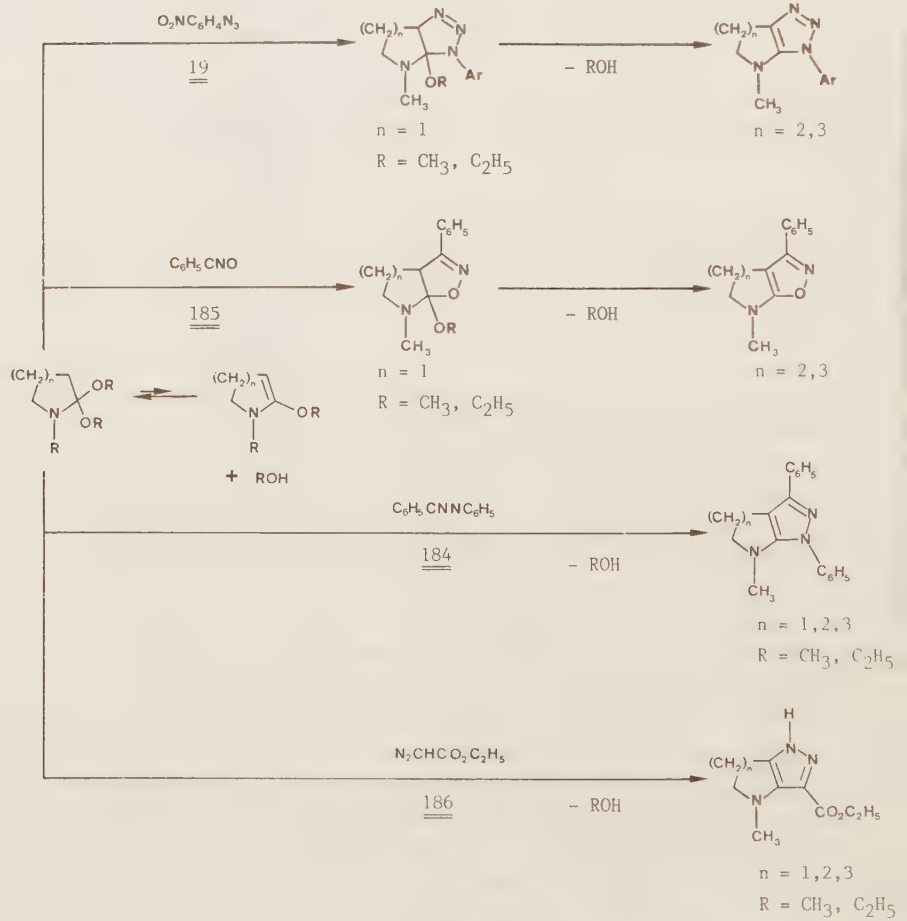
Für 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridon-4 (164) erfolgt rasche Addition verbunden mit Amineliminierung (NH_2CH_3) und Ausbildung von Triazolstrukturen. Diese Reaktion kann aus dem Verhalten der unsubstituierten Enaminone (vgl. 7c) in Analogie erklärt werden.
3-Acetyl-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridinderivate können mit 4-Nitrophenylazid weder in Substanz noch in-situ zur Reaktion gebracht werden. Für die 3-Benzoylderivate wird keine Umsetzung beobachtet.
Dieses Verhalten scheint für Benzoylenamine symptomatisch zu sein, da trotz günstig liegender HOMO-Energien keine Reaktionen eintreten. Die erhöhte Akzeptorfähigkeit der Benzoylgruppierung kann möglicherweise den Reaktivitätsverlust erklären.

9. Cyclische, aktiviert substituierte Enaminstrukturen erweitern das Reaktivitätsspektrum in bemerkenswerter Weise. Es kann anhand der Reaktionen gezeigt werden, daß Lactamacetalverbindungen in geringer Konzentration im Gleichgewicht mit den entsprechenden cyclischen Keten-N,O-acetalen, also elektronenreichen Enaminstrukturen, vorliegen:



Dieses Gleichgewichtssystem ist in 1,3-dipolarer und Diels-Alder-Addition hochreaktiv.

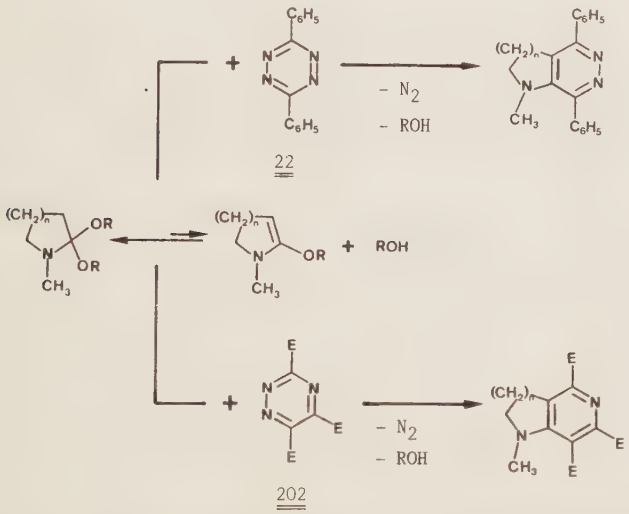
Es gelingen Umsetzungen mit 1,3-Dipolen in Substanz und in-situ:



Für alle eingesetzten 1,3-Dipole erfolgt die Umsetzung in durchweg guten bis sehr guten Ausbeuten.

Im Fall der 1-Methyl-pyrrolidon-2 - Lactamacetale kann als Ergebnis der Umsetzung mit 4-Nitrophenylazid bzw. Benzonitriloxid unerwarteter Weise das jeweilige Primäraddukt erhalten werden.

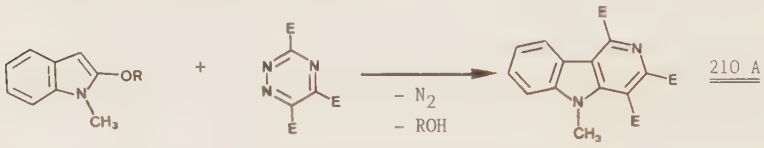
Gerade diese Tatsache sowie die heftige Umsetzung in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf legen einen konzertierten Reaktionsverlauf über die cyclische Keten-N,O-acetal-Struktur nahe. 1,2,4,5-Tetrazin- bzw. 1,2,4-Triazinderivate neigen bekanntermaßen nicht zu Diels-Alder-Reaktionen, die über die Ausbildung von Zwitterionen verlaufen. In stürmischer Umsetzung können in ca. 95% Ausbeute kondensierte Pyridazine bzw. Pyridine erhalten werden:



Bei den Pyridinen werden regiospezifisch die 4-Amino-substituierten Derivate gebildet.

Das aufgefundene Syntheseprinzip der Funktionalisierung von leicht zugänglichen Lactamfunktionen für Cycloadditionsreaktionen könnte sich als einfacher Einstieg zur Darstellung mannigfaltiger Heterocyclen anbieten.

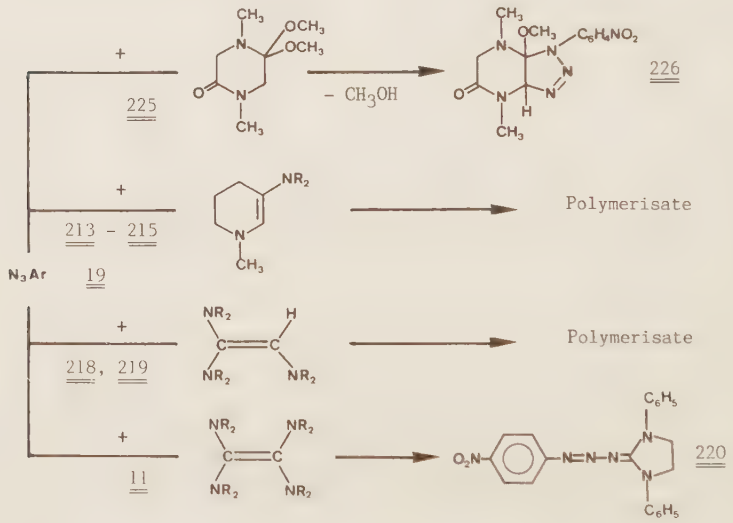
10. Die Überprüfung des Synthesepotentials des leicht zugänglichen Lactamacetal / Keten-N,O-acetal - Systems gelingt in einer Einstufenreaktion zum γ-Carbolingerüst:



210 A

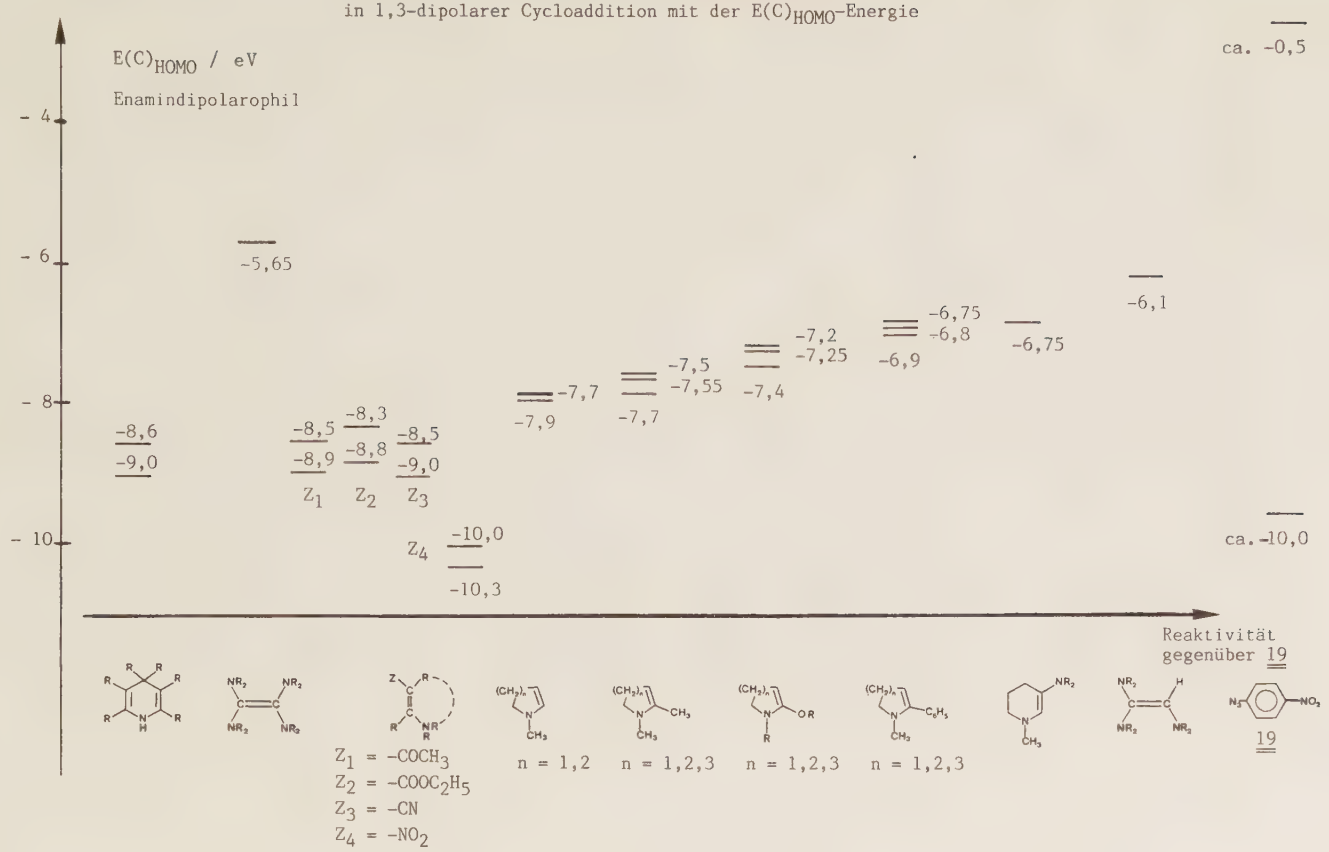
11. Wird die Enaminstruktur durch sukzessiven Einbau weiterer Aminofunktionen zunehmend elektronenreicher (213 - 215, 218 und 219), wird der Punkt erreicht, wo sich die Umsetzung mit 4-Nitrophenylazid (19) unkontrollierbar gestaltet.

Das weniger stark aktivierte Lactamacetal 225 ergibt indessen ein stabiles Triazolinaddukt:



Die Bildung des Triazenderivates 220 erfolgt aber nicht im Zuge einer Cycloaddition, sondern analog Regitz[44], in einer elektrophilen Addition des Azids 19 an das elektronenreiche Enamin 11.

Abbildung 13 Korrelation der Reaktivität von Enaminstrukturen in 1,3-dipolarer Cycloaddition mit der $E(C)_{HOMO}$-Energie



12. Abbildung 13 (vgl. vorherige Seite) stellt den Versuch dar, die experimentellen Ergebnisse der 1,3-dipolaren Cycloaddition von 4-Nitrophenylazid an Enaminstrukturen mit den HOMO-Energien der dipolarophilen Komponenten zu korrelieren:

Es können folgende Verallgemeinerungen "abgelesen" werden:

a) Enamine, die ausschließlich durch $\ddot{X}$-Substituenten aktiviert werden:

$\ddot{X}$ = Alkyl, Phenyl (entspricht im HOMO einer $\ddot{X}$-Aktivierung)
= Alkoxy, Amino

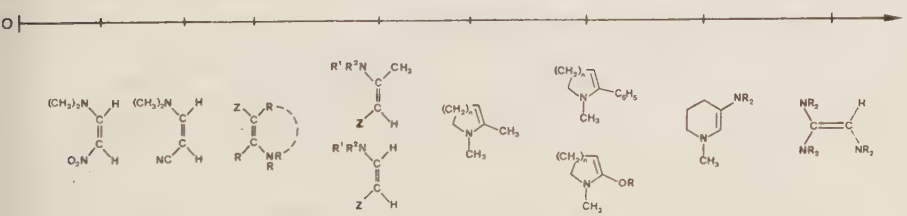
Alle verwendeten cyclischen Enamine mit ausschließlicher Alkyl- oder Phenylsubstitution sind reaktiv in 1,3-dipolarer Umsetzung. Der Bereich der $E(C)_{HOMO}$-Energien von - 7,9 bis - 6,75 eV erlaubt jede Umsetzung.
Energetisch zwischen den Phenyl- und Alkyl-substituierten Enaminstrukturen gelegen, zeichnen sich Methoxy- und Ethoxy-substituierte Enamine mit Keten-N,O-acetalstruktur durch hohe Dipolarophilaktivität aus.
Ein hohes Maß an energetischer Bevorzugung erfährt das Enaminsystem bei weiterer $\ddot{X} = NR_2$ - Substitution: $E(C)_{HOMO}$ liegt hierbei zwischen - 6,75 und - 5,65 eV. Im Falle der acyclischen Enamine führt die Energieanhebung eher zu gegenteiligen Effekten: Die Umsetzungen verlaufen unkontrolliert heftig, so daß die Addukte nicht isolierbar sind.
Es scheint somit ein Energiebereich zu existieren, der durch "zu große" Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet ist: $E(C)_{HOMO} > -6,75$ eV.

b) Für desaktiviert substituierte Enaminstrukturen (Z) liegen die Verhältnisse annähernd umgekehrt:
Aus elektronischer Sicht liegen die unsubstituierten Grundkörper {$E(C)_{HOMO}$ ca. - 9,0 eV} am unteren Ende der Reaktivitätsskala. Trotzdem erfolgt für Z = $-COOC_2H_5$ und $-COCH_3$ leichte Umsetzung. Eine mögliche Erklärung stellt der niedrige Substitutionsgrad dar, der die Enamindoppelbindung gut zugänglich werden läßt. Zum anderen erfolgt nach der Addition spontane Stabilisierung zum Triazolsystem. Es ist durchaus denkbar, daß in diesem Fall die Amineliminierung die treibende Kraft der Reaktion ist, da die Umsetzung elektronisch nicht begünstigt erscheint.

Es muß betont werden, daß bei den Reaktionen der cyclischen Keten-N,O-acetale die Triebkraft der Umsetzung genau invers zu erklären ist: Hier sind es die günstigen elektronischen Voraussetzungen, die zur Addition führen und grundsätzlich nicht der stabilisierenden Eliminierung von Alkohol bedürfen, wie die erhaltenen Primäraddukte zweifelsfrei beweisen.
Im Gegensatz hierzu kann bei der Reaktion mit Z-substituierten Enaminstrukturen kein Primäraddukt isoliert werden, wenn die Möglichkeit der Triazolbildung besteht.
Wie stark diese Triebkraft tatsächlich sein kann, zeigt ferner die ringöffnende Amineliminierung des Primäradduktes der Umsetzung.von 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridon-4 mit 4-Nitrophenylazid.
Nitroenamine zeigen die geringste Neigung zur Addition; als echte "Push-Pull-Alkene" sind sie mesomer stabilisiert und gehen nur unter energischen Bedingungen eine Addition ein.

c) Wird der Substitutionsgrad der Enaminone durch Methylgruppen erhöht, steigt die elektronische Bereitschaft zur Reaktion. Antagonistisch hierzu wirkt dann aber die räumliche Abschirmung der Doppelbindung durch diese Substituenten.
Dieses feinausbalancierte Gleichgewicht der elektronischen und sterischen Faktoren kann durch scheinbar geringe Unterschiede der beiden Einflußgrößen bis zum völligen Ausbleiben der Reaktion gestört werden.

Zusammengefaßt kann somit eine "Reaktivitätsskala" der verschiedenen Enaminstrukturen gegenüber 4-Nitrophenylazid erstellt werden:



10 Anhang

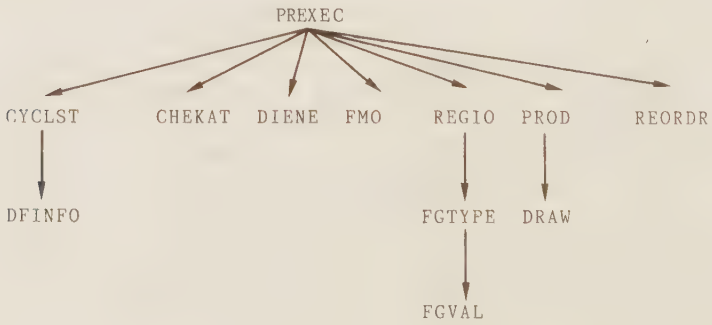
Computer Assisted Mechanistic Evaluation of Organic Reactions:
CAMEO - Teil 7
Sechs - Elektronen - Cycloadditionen

Julia Schmidt Burnier und William J. Jorgensen,
J. Org. Chem. 48, 3923 (1983)

CAMEO ist der Name eines Computerprogramms, das mit dem Ziel entwickelt wurde, die Endprodukte einer Reaktion bei gegebenen Edukten und Reaktionsbedingungen vorauszusagen. Der hier interessierende Teil des Programms betrifft die 6π - Cycloadditionsreaktionen.
Es wird im folgenden kurz skizziert, weil es auf einfache Art ermöglicht, an für Cycloadditionen notwendige Parameter zu gelangen.
In der vorstehenden Arbeit sind die CAMEO-ermittelten Daten eingegangen, weil der Vergleich mit den bekannten Literaturdaten und den CAMEO-Ergebnissen überraschend gute Übereinstimmung ergab. Die überprüfte Zuverlässigkeit der Rechenalgorithmen ist so gut, daß einige der gezogenen Schlußfolgerungen allein auf CAMEO-Daten basieren.

Programm - Ablauf:
Abbildung A stellt den Zusammenhang der Unterprogramme dar:

Abbildung A



Hierbei bedeuten:

PREXEC koordiniert den Programmablauf (pericyclic executive) aller Unterprogramme

CYCLST bestimmt alle Mehrfachbindungssysteme mit $2n\,\pi\,(n > 1)$-Elektronen und alle 1,3-Dipole
z.B. 10 π, 8 π, 6 π -Systeme, Diene und 1,3-Dipole

DFINFO bestimmt alle Dienophile

CHEKAT und DIENE eliminieren aus der Gesamtmenge alle ungeeigneten Systeme
z.B. exocyclische Doppelbindungen in Konjugation mit einer endocyclischen, etc.
weiterhin wird nur sinnvolle Substitution gegen Heteroatome im π-System erlaubt
1,3-Dipole sind nur erlaubt, falls konjugationsfähig im dipolaren System; es wird die "wichtigste" Grenzstruktur ermittelt und berücksichtigt

FMO berechnet über Algorithmus die Grenzorbital-Energien $E(C)_{HOMO}$ und $E(C)_{LUMO}$ der unsubstituierten Systeme und bei Substitution

REGIO bestimmt die Grenzorbital-Energien unter Berücksichtigung der Substitution und die Größe der Atomorbital-Koeffizienten

FGTYPE ermittelt den Typ der Substituenten (functional group type), der sich durch die Vorgabe der Bindungsatome ergibt

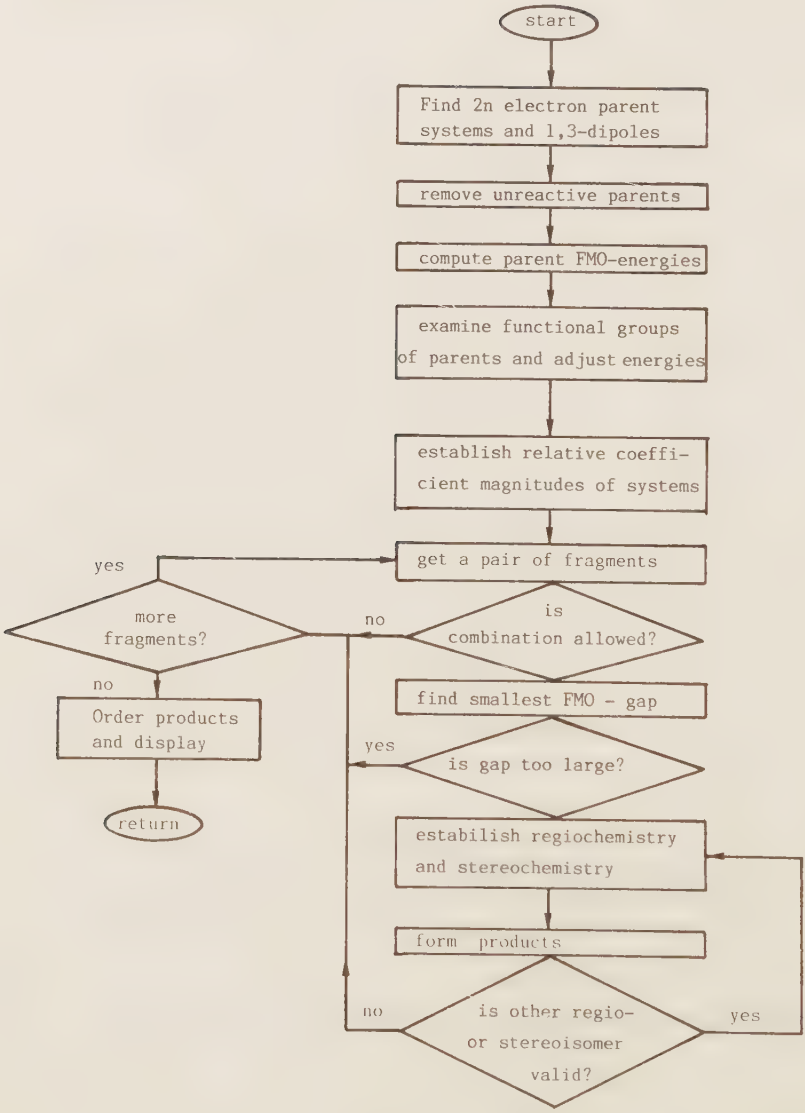
FGVAL findet hierzu die Atome oder Atomgruppen und FGTYPE bestimmt dann die charakteristische Beeinflussung des Systems durch den Substituenten

PROD wird durch PREXEC aufgerufen, wenn entschieden ist, welche Edukt-kombinationen erlaubt sind;
es werden alle Produkte mit der richtigen Regio- und Stereochemie gebildet, gemäß den Regeln aus Kapitel 2

DRAW zeichnet alle Produkte aus

REODR kann die Ergebnisse in beliebiger Form präsentieren

Vereinfachter Programmablauf:



Bestimmung der Grenzorbital-Energien

Der Vergleich der bisher bekannten Energiedaten ermöglicht die Entwicklung der folgenden Algorithmen für Dienophile (I), Diene (II) und 1,3-Dipole (III):

I) Dienophile: Unsubstituierte Grundkörper (parents)

(1) $E(C)_{HOMO} = -N_{tb} - 4N_O - 2N_N - N_S - 10,5$

(2) $E(C)_{LUMO} = N_{tb} - N_O - 0,5N_N - 4N_S + 1,8$

II) Diene: Unsubstituierte Grundkörper (parents)

(3) $E(C)_{HOMO} = -2N_O - N_{N_t} - 0,2N_{N_c} - 0,5N_{S_t} - N_{S_c} - 9,0$

(4) $E(C)_{LUMO} = -N_O - 0,5N_N - 2N_{S_t} + 1,5N_{S_c} + 0,6$

III) 1,3-Dipole: Unsubstituierte Grundkörper (parents)

(5) $E(C)_{HOMO} = -3,5N_{O_t} - 2,0N_{N_t} - 0,5N_C + =,5N_{S_c} - 6,8$

(6) $E(C)_{LUMO} = -1,4N_{O_t} - 0,5N_{N_t} + 4,4N_{N_c} + 3,9N_{O_c} + 4,4N_{S_c} - 3,4$

Hierbei bedeuten:

N_X : Anzahl Atome des Typs X (C; N; O; S) des jeweiligen Systems

N_{tb} : Anzahl der Dreifachbindungen (number of triple bonds)

c : "centrale" Anordnung des Atoms im System

t : terminale Anordnung des Atoms im System

Der Fall der substituierten Systeme ist komplizierter. Das Grundprinzip ist folgendes:
Für jede funktionelle Gruppe (FG = functional group) gibt es eine bestimmte Größe $\tau(Y)$, die ein Maß für den Donator- bzw. Accetoreinfluß auf den Grundkörper (parent) darstellt (Y).
$\gamma(P)$ beschreibt die Größe der Beeinflußbarkeit des Grundkörpers.

IV) Monosubstituierte Systeme:

(7) $E(C)_{HOMO} = \gamma(P) \cdot \tau(Y) + E(C)_{HOMO}(P)$

(8) $E(C)_{LUMO} = \gamma(P) \cdot \tau_{corr.}(Y) + E(C)_{LUMO}(P)$

Die Übersicht enthält die durch FGTYPE und FGVAL ermittelten τ-Werte verschiedener funktioneller Gruppen:

Tabelle 1

FG	τ	FG	τ	FG	τ
C_6H_4-p-OCH_3	51	OH	18	CCl_3	0
$N(CH_3)_3$	44	C_2H_5	18	$CONH_2$	-3
C_6H_5	42	C≡CH	18	NF_2	-6
SCH_3	38	CH=S	16	COOMe / Et	-6
NH_2	36	SCl	16	COOH	-8
CH=CH-CH_3	36	$OOCH_3$	14	$P(O)Me_2$	-8
SH	32	CH_3	12	COC_2H_5	-8
$SSCH_3$	31	SCN	12	$COCH_3$	-9
CH=CH_2	30	$Si(CH_3)_3$	11	CN	-10
O-i-Pr	27	Br	10	$S(O)CH_3$	-10
OCH_3	24	CH=NH	9	CHO	-12
N=CH_2	21	Cl	6	CF_3	-12
t-Bu	20	N=NH	4	COCl	-14
n-Pr	20	SiH_3	1	N=O	-17
NHCl	20	F	0	SO_2CH_3	-27
I	20	H	0	NO_2	-36

Für die Ermittlung der $E(C)_{LUMO}$ - Energien werden die τ-Werte modifiziert: $\tau_{corr.}$

1) Für $\tau > 0$, ausgenommen konjugierte Kohlenwasserstoffe:
   $\tau_{corr.} = 0{,}5$
2) Für $\tau < 0$:
   $\tau_{corr.} = 3$
3) Für konjugierte Kohlenwasserstoffe:
   $\tau_{corr.} = -0{,}3$
4) Für alle Diene werden zusätzlich die erhaltenen τ-Werte mit 0.5 multipliziert, da für die 2 und 3 Positionen der Diene kleinere Koeffizienten auftreten.

Ermittelte Werte für $\gamma(P)$ enthält die folgende Tabelle 2:

$$\gamma = 0{,}01N_{tb} + 0{,}06N_O + 0{,}03N_N + 0{,}03N_S + 0{,}05 \quad (9)$$

Tabelle 2

Grundkörper (P)	$\gamma(P)$
Ethen	0,05
Ethin	0,06
Carbonyl	0,11
Nitril	0,09
Butadien	0,03

V) Mehrfach substituierte Systeme:

Im Falle einer Mehrfachsubstitution findet ein Algorithmus Anwendung, der berücksichtigt, daß die Effekte der verschiedenen FG's nicht additiv sind:

$$\tau_c = \tau_{max} + 2\tau_{sum} / (1 + NFG) \quad (10)$$

Hierbei bedeuten:

τ_c : collective τ - value

τ_{max} : Maximaler τ - Wert (absoluter Wert)

τ_{sum} : Summe aller restlicher τ - Werte

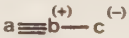
NFG : Gesamtanzahl aller funktioneller Gruppen (number of functional groups)

Dieser Algorithmus hat Gültigkeit, falls alle FG's vom gleichen Typ sind (elektronisch betrachtet), d.h. entweder alle elektronenziehend oder alle elektronenliefernd.
Für gemischt substituierte Systeme ("Push-Pull-Systeme") wird folgendermaßen verfahren:

1. Bildung der Summe aus maximal elektronenlieferndem und maximal elektronenlieferndem Substituenten als τ_{max}.
2. Die verbleibenden weiteren Substituenten werden gemäß vorstehender Formel (10) gewichtet.

Für das System der 1,3-Dipole bedarf es einer separaten Beschreibung. Es leuchtet ein, daß der Ort der Substitution in einer 1,3-dipolaren Molekel signifikanten Einfluß auf die Größe der Atomkoeffizienten der Zentren haben muß.
Allgemein folgt für einen einfach substituierten Dipol:

Tabelle 3



	HOMO			LUMO			
	a	b	c	a	b	c	
Average coeffient	0,63	0,08	0,71	0,59	0,67	0,44	
$C^2_{Dipol} / C^2_{Ethen}$	0,8	0,0	1,0	0,7	0,9	0,4	(Dipol-anpassung)
γ	0,04	0,0	0,05	0,04	0,05	0,02	

Die Werte der Tabelle 3 werden in Gleichung (7) bzw. (8) eingesetzt und die Grundwerte nach Gleichung (5) bzw. (6) ermittelt.

Für disubstituierte 1,3-Dipole wird das Verfahren zur Grenzorbital-Energie-Bestimmung wie folgt durchgeführt:

$$FG\ (a) - a = \overset{(+)}{b} - \overset{(-)}{c} - FG\ (c)$$

	HOMO
τ - Werte für FG (a;c) Dipolanpassung (Tabelle 3) $= \tau_{mod}$	FG (a) FG (c) a · FG (a) c · FG (c)
τ_C = [entspricht (10)]	$\tau_{mod_{max}} + 2\tau_{mod_{min}} / 3$
E(C) = [(7) mit γ = 0,05]	$0{,}05\ \tau_C + E(C)_{HOMO}$ (P)
	LUMO
τ - Werte für FG (a;c)	FG (a) FG (c)
$\tau_{corr.}$ - Werte für FG (a;c)	FG (a) FG (c)
Dipolanpassung (Tabelle 3) $= \tau_{mod}$	$a \cdot \tau_{corr}$ [FG(a)] $c \cdot \tau_{corr}$ [FG(c)]
τ_C = [entspricht (10)]	$\tau_{mod_{max}} + 2\tau_{mod_{min}} / 3$
E(C) = [(7) mit γ = 0,05]	$0{,}05\ \tau_C + E(C)_{LUMO}$ (P)

Für alle 1,3-Dipole kann $\gamma = 0{,}05$ mit ausreichender Genauigkeit benutzt werden.

Im folgenden zeigen die Übersichten die bestimmten FMO - Energien und verdeutlichen den Rechengang.

Berechnung der HOMO-LUMO -Energien nach CAMEO

1) "Push-Pull-Alkene":

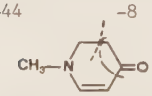
$E_H = \gamma(P)\tau(Y) + E_H(P)$ $\quad \gamma=0,05;\ E_H(P) = -10,5;\ E_L(P) = +1,8$

NH_2-CH=CH-$COCH_3$ (82)
+36 -9
$E_H = 0,05(36-9) - 10,5 = -9,15$
$E_L = 0,05[3(-9)+2(36/2)/3] + 1,8 = +1,05$

CH_3NH-CH=CH-$COCH_3$ (83)
+40 -9
$E_H = 0,05(40-9) - 10,5 = -8,95$
$E_L = 0,05[3(-9)+2(40/2)3] + 1,8 = +1,12$

$(CH_3)_2N$-CH=CH-$COCH_3$ (74)
+44 -9 (86 - 89)
$E_H = 0,05(44-9) - 10,5 = -8,75$
$E_L = 0,05[3(-9)+2(44/2)/3] + 1,8 = +1,18$

pip-CH=CH-$COCH_2CH_3$ (129)
+44 -8
$E_H = 0,05(44-8) - 10,5 = -8,7$
$E_L = 0,05[3(-8)+2(44/2)/3] + 1,8 = 1,33$



(164)
+44 -9
$E_H = -8,75$ (vgl. 74)
$E_L = +1,18$

NH_2-CH=CH-$COOC_2H_5$ (90)
+36 -6
$E_H = 0,05(36-6) - 10,5 = -9,0$
$E_L = 0,05[36/2+2(-18)/3] + 1,8 = +2,1$

CH_3NH-CH=CH-$COOC_2H_5$ (91)
+40 -6 (92, 93)
$E_H = 0,05(40-6) - 10,5 = -8,8$
$E_L = 0,05[40/2+2(-18)/3] + 1,8 = +2,2$

$(CH_3)_2N$-CH=CH-$COOC_2H_5$ (75)
+44 -6 (94 - 97)
$E_H = 0,05(44-6) - 10,5 = -8,6$
$E_L = 0,05[44/2+2(-18)/3] + 1,8 = +2,3$

NH_2-CH=CH-CN
+36 -10
$E_H = 0,05(36-10) - 10,5 = -9,20$
$E_L = 0,05[3(-10)+2(36/2)/3] + 1,8 = +0,9$

CH_3NH-CH=CH-CN
+40 -10
$E_H = 0,05(40-10) - 10,5 = -9,0$
$E_L = 0,05[3(-10)+2(40/2)/3] + 1,8 = +0,97$

$(CH_3)_2N$-CH=CH-CN (76)
+44 -10
$E_H = 0,05(44-10) - 10,5 = -8,8$
$E_L = 0,05[3(-10)+2(44/2)/3] + 1,8 = +1,03$

NH_2-CH=CH-NO_2
+36 -36
$E_H = 0,05(36-36) - 10,5 = -10,5$
$E_L = 0,05[3(-36)+2(36/2)/3] + 1,8 = -3,0$

CH_3NH-CH=CH-NO_2
+40 -36
$E_H = 0,05(40-36) - 10,5 = -10,3$
$E_L = 0,05[3(-36)+2(40/2)/3] + 1,8 = -2,93$

$(CH_3)_2N$-CH=CH-NO_2 (77)
+44 -36
$E_H = 0,05(44-36) - 10,5 = -10,1$
$E_L = 0,05[3(-36)+2(44/2)/3] + 1,8 = -2,87$

2) Monoalkylierte "Push-Pull-Alkene":

Berechnung nach Formel (10) ; identische Parameter wie unter 1)

die Stellung der CH_3-Gruppe an der Doppelbindung ist beliebig (Angabe durch $\hat{=}$)

NH_2-C(CH_3)=CH-$COCH_3$ (98) $E_H = 0{,}05[36-9+2(12)/4] - 10{,}5 = -8{,}85$

+36 +12 -9 ($\hat{=}$122) $E_L = 0{,}05[3(-9)+2(36/2+12/2)/4] + 1{,}8 = +1{,}05$

CH_3NH-C(CH_3)=CH-$COCH_3$ (99) $E_H = 0{,}05[40-9+2(12)/4] - 10{,}5 = -8{,}65$

+40 +12 -9 (101, 102) $E_L = 0{,}05[3(-9)+2(40/2+12/2)/4] + 1{,}8 = +1{,}1$

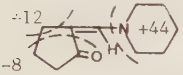
($\hat{=}$123)

$(CH_3)_2N$-C(CH_3)=CH-$COCH_3$ (100) $E_H = 0{,}05[44-9+2(12)/4] - 10{,}8 = -8{,}45$

+44 +12 -9 ($\hat{=}$124) $E_L = 0{,}05[3(-7)+2(44/2+12/2)/4] + 1{,}8 = +1{,}15$

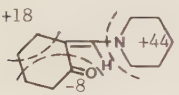
pip-C(CH_3)=CH-$COCH_3$ $E_H = -8{,}45$ (vgl. 100)

+44 +12 -9 ($\hat{=}$128) $E_L = +1{,}15$



(125) $E_H = 0{,}05[44-8+2(12)/4] - 10{,}5 = -8{,}4$

$E_L = 0{,}05[3(-8)+2(44/2+12/2)/4] + 1{,}8 = +1{,}3$



(126) $E_H = 0{,}05[44-8+2(18)/4] - 10{,}5 = -8{,}25$

$E_L = 0{,}05[3(-8)+2(18/2+44/2)/4] + 1{,}8 = +1{,}38$

(127) $E_H = 0{,}05[44-8+2(20)/4] - 10{,}5 = -8{,}2$

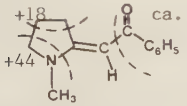
$E_L = 0{,}05[3(-8)+2(44/2+20/2)/4] + 1{,}8 = +1{,}4$

pip-C(CH_3)=CH-COC_2H_5 $E_H = -8{,}4$ (vgl. 125)

($\hat{=}$131) $E_L = +1{,}3$

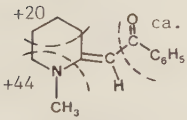
pip-C(CH_3)=CH-COC_6H_5 $E_H = 0{,}05[44-12+2(12)/4] - 10{,}5 = -8{,}6$

+44 +12 ca. -12 ($\hat{=}$130) $E_L = 0{,}05[3(-12)+2(44/2+12/2)4] + 1{,}8 = +0{,}7$



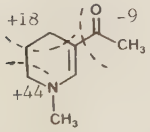
(119) $E_H = 0{,}05[44-12+2(18)/4] - 10{,}5 = -8{,}45$

$E_L = 0{,}05[3(-12)+2(44/2+18/2)/4] + 1{,}8 = +0{,}78$



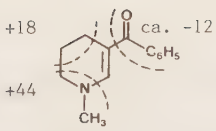
(120) $E_H = 0{,}05[44-12+2(20)/4] - 10{,}5 = -8{,}4$

$E_L = 0{,}05[3(-12)+2(44/2+20/2)/4] + 1{,}8 = +1{,}8$



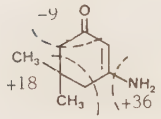
(173) $E_H = 0{,}05[44-9+2(18)/4] - 10{,}5 = -8{,}3$

$E_L = 0{,}05[3(-9)+2(44/2+18/2)/4] + 1{,}8 = +1{,}23$



$E_H = 0,05[44-12+2(18)/4] - 10,5 = -8,45$

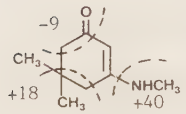
$E_L = 0,05[3(-12)+2(18/2+44/2)/4] + 1,8 = +0,78$



(113)

$E_H = 0,05[36-9+2(18)/4] - 10,5 = -8,7$

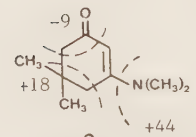
$E_L = 0,05[3(-9)+2(18/2+36/2)/4] + 1,8 = +1,13$



(114)

$E_H = 0,05[40-9+2(18)/4] - 10,5 = -8,5$

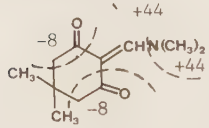
$E_L = 0,05[3(-9)+2(18/2+40/2)/4] + 1,8 = +1,18$



(115)

$E_H = 0,05[44-9+2(18)/4] - 10,5 = -8,3$

$E_L = 0,05[3(-9)+2(18/2+44/2)/4] + 1,8 = +1,23$



(132)

$E_H = 0,05[44-8+2(-8)/4] - 10,5 = -8,9$

$E_L = 0,05[3(-8)+2(44/2+3(-8)/4] + 1,8 = +0,55$

$NH_2-C(CH_3)=CH-COOC_2H_5$
+36 +12 -6 (=104)

$E_H = 0,05[36-6+2(12)/4] - 10,5 = -8,7$

$E_L = 0,05[36/2+2(-18+12/2)/4] + 1,8 = +2,4$

$CH_3NH-C(CH_3)=CH-COOC_2H_5$
+40 +12 -6 (≙105, 107, 108)

$E_H = 0,05[40-6+2(12)/4] - 10,5 = -8,5$

$E_L = 0,05[40/2+2(-18+12/2)/4] + 1,8 = +2,5$

$(CH_3)_2N-C(CH_3)=CH-COOC_2H_5$
+44 +12 -6 (≙106)

$E_H = 0,05[44-6+2(12)/4] - 10,5 = -8,3$

$E_L = 0,05[44/2+2(-18+12/2)/4] + 1,8 = +2,6$

$NH_2-C(CH_3)=CH-CN$ (110)
+36 +12 -10

$E_H = 0,05[36-10+2(12)/4] - 10,5 = -8,9$

$E_L = 0,05[3(-10)+2(36/2+12/2)/4] + 1,8 = +0,9$

$CH_3NH-C(CH_3)=CH-CN$
+40 +12 -10

$E_H = 0,05[40-10+2(12)/4] - 10,5 = -8,7$

$E_L = 0,05[3(-10)+2(40/2+12/2)/4] + 1,8 = +0,95$

$(CH_3)_2-C(CH_3)=CH-CN$
+44 +12 -10

$E_H = 0,05[44-10+2(12)/4] - 10,5 = -8,5$

$E_L = 0,05[3(-10)+2(44/2+12/2)/4] + 1,8 = +1,0$

$NH_2-C(CH_3)=CH-NO_2$
+36 +12 -36

$E_H = 0,05[36-36+2(12)/4] - 10,5 = -10,2$

$E_L = 0,05[3(-36)+2(36/2+12/2)/4] + 1,8 = -3,0$

$CH_3NH-C(CH_3)=CH-NO_2$
+40 +12 -36

$E_H = 0,05[40-36++2(12)/4] - 10,5 = -10,0$

$E_L = 0,05[3(-36)+2(40/2+12/2)/4] + 1,8 = -2,95$

$(CH_3)_2N-C(CH_3)=CH-NO_2$ (121)
+44 +12 -36 (≙111)

$E_H = 0,05[44-36+2(12)/4] - 10,5 = -9,8$

$E_L = 0,05[3(-36)+2(44/2+12/2)/4] + 1,8 = -2,9$

3) Bisalkylierte "Push-Pull-Alkene":

Berechnung nach Formel (10); Parameter wie unter 1)

NH_2-C(CH_3)=C(CH_3)-$COCH_3$ (143)
+36 +12 +12 -9

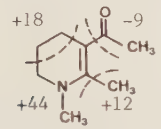
E_H = 0,05[36-9+2(12+12)/5] - 10,5 = -8,67
E_L = 0,05[3(-9)+2(36/2+12/2+12/2)/5]
+ 1,8 = +1,05

CH_3NH-C(CH_3)=C(CH_3)-$COCH_3$ (144)
+40 +12 +12 -9

E_H = 0,05[40-9+2(12+12)/5] -10,5 = -8,47
E_L = 0,05[3(-9)+2(40/2+12/2+12/29/5]
+ 1,8 = +1,09

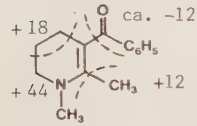
$(CH_3)_2N$-C(CH_3)=C(CH_3)-$COCH_3$ (145)
+44 +12 +12 -9

E_H = 0,05[44-9+2(12+12)/5] - 10,5 = -8,27
E_L = 0,05[3(-9)+2(44/2+12/2+12/2)/5]
+ 1,8 = +1,13

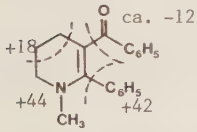


(165)

E_H = 0,05[44-9+2(18+12)/5] - 10,5 = 8,15
E_L = 0,05[3(-9)+2(44/2+18/2+12/2)/5]
+ 1,8 = +1,19



E_H = 0,05[44-12+2(18+12)/5] - 10,5 = -8,3
E_L = 0,05[3(-12)+2(44/2+18/2+12/2)/5]
+ 1,8 = +0,74



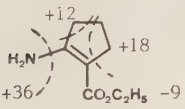
E_H = 0,05[44-12+2(42+18)/5] - 10,5 = -7,7
E_L = 0,05[3(-12)+2{44(-0,33)+18/2+44/2}/5]
+ 1,8 = +0,34

NH_2-C(CH_3)=C(CH_3)-$CO_2C_2H_5$ (146)
+36 +12 +12 -6

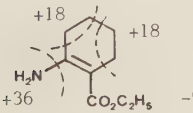
E_H = 0,05[36-6+2(12+12)/5] - 10,5 = -8,52
E_L = 0,05[36/2+(12/2+12/2-18)2/5] + 1,8 = +2,58

NH_2-C(CH_3)=C(C_2H_5)-$CO_2C_2H_5$ (161)
+36 +12 +18 -6

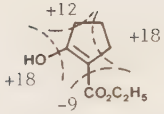
E_H = 0,05[36-6+2(12+18)/5] - 10,5 = -8,4
($\hat{=}$159) E_L = 0,05[36/2+2(18/2+12/2-18)/5] + 1,8 = +2,64
($\hat{=}$160)



(155) E_H = -8,4
E_L = +2,64 (vgl. 161)

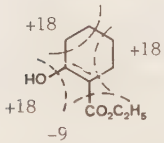


(157) E_H = 0,05[36-6+2(18+18)/5] - 10,5 = -8,28
E_L = 0,05[36/2+2(18/2+18/2-18)/5] + 1,8 = +2,7



(156 E) $E_H = 0,05[18-9+2(12+18)/5] - 10,5 = -9,45$

$E_L = 0,05[3(-9)+2(12/2+18/2+18/2)/5] + 1,8 = +0,93$



(158 E) $E_H = 0,05[18-9+2(18+18)/5] - 10,5 = -9,33$

$E_L = 0,05[3(-9)+2(18/2+18/2+18/2)/5] + 1,8 = +0,99$

$CH_3NH-C(CH_3)=C(CH_3)-CO_2C_2H_5$
+40 +12 +12 -6

$E_H = 0,05[40-6+2(12+12)/5] - 10,5 = -8,32$

$E_L = 0,05[40/2+2(-18+12/2+12/2)/5] + 1,8 = +2,68$

$(CH_3)_2N-C(CH_3)=C(CH_3)-CO_2C_2H_5$
+44 +12 +12 -9

$E_H = 0,05[44-6+2(12+12)/5] - 10,5 = -8,12$

$E_L = 0,05[44/2+2(-18+12/2+12/2)/5] + 1,8 = +2,78$

$NH_2-C(CH_3)=C(CH_3)-CN$
+36 +12 +12 -10

$E_H = 0,05[36-10+2(12+12)/5] - 10,5 = -8,72$

$E_L = 0,05[3(-10)+2(36/2+12/2+12/2)/5] + 1,8 = +0,9$

$CH_3NH-C(CH_3)=C(CH_3)-CN$
+40 +12 +12 -10

$E_H = 0,05[40-10+2(12+12)/5] - 10,5 = -8,52$

$E_L = 0,05[3(-10)+2(40/2+12/2+12/2)/5] + 1,8 = +0,94$

$(CH_3)_2N-C(CH_3)=C(CH_3)-CN$
+44 +12 +12 -10

$E_H = 0,05[44-10+2(12+12)/5] - 10,5 = -8,32$

$E_L = 0,05[3(-10)+2(44/2+12/2+12/2)/5] + 1,8 = +0,98$

$NH_2-C(CH_3)=C(CH_3)-NO_2$
+36 +12 +12 -36

$E_H = 0,05[36-36+2(12+12)/5] - 10,5 = -10,02$

$E_L = 0,05[3(-36)+2(36/2+12/2+12/2)/5] + 1,8 = -3,1$

$CH_3NH-C(CH_3)=C(CH_3)-NO_2$
+40 +12 +12 -36

$E_H = 0,05[40-36+2(12+12)/5] - 10,5 = -9,82$

$E_L = 0,05[3(-36)+2(40/2+12/2+12/2)/5] + 1,8 = -2,96$

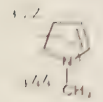
$(CH_3)_2N-C(CH_3)=C(CH_3)-NO_2$
+44 +12 +12 -36

$E_H = 0,05[44-36+2(12+12)/5] - 10,5 = -9,62$

$E_L = 0,05[3(-36)+2(44/2+12/2+12/2)/5] + 1,8 = -2,92$

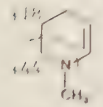
4) Cyclische Enaminstrukturen:

Berechnung nach Formel (10); Parameter wie unter 1)



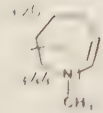
(46) $E_{II} = 0{,}05[44+2(12)/3] - 10{,}5 = -7{,}9$

$E_{\perp} = 0{,}05[44/2+2(12/2)/3] + 1{,}8 = +3{,}1$



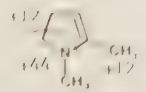
(47) $E_{II} = 0{,}05[44+2(18)/3] - 10{,}5 = -7{,}7$

$E_{\perp} = 0{,}05[44/2+2(18/2)/3] + 1{,}8 = +3{,}2$



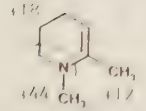
$E_{II} = 0{,}05[44+2(20)/3] - 10{,}5 = -7{,}63$

$E_{\perp} = 0{,}05[44/2+2(20/2)/3] + 1{,}8 = +3{,}23$



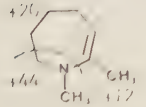
(7) $E_{II} = 0{,}05[44+2(12+12)/4] - 10{,}5 = -7{,}7$

$E_{\perp} = 0{,}05[44/2+2(12/2+12/2)/4] + 1{,}8 = +3{,}2$



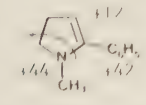
(7) $E_{II} = 0{,}05[44+2(12+18)/4] - 10{,}5 = -7{,}55$

$E_{\perp} = 0{,}05[44/2+2(18/2+12/2)/4] + 1{,}8 = +3{,}28$



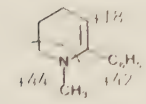
(31) $E_{II} = 0{,}05[44+2(12+20)/4] - 10{,}5 = -7{,}5$

$E_{\perp} = 0{,}05[44/2+2(20/2+12/2)/4] + 1{,}8 = +3{,}3$



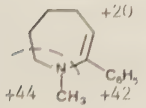
(6) $E_{II} = 0{,}05[44+2(42+12)/4] - 10{,}5 = -6{,}95$

$E_{\perp} = 0{,}05[44/2+2(42/2+12/2)/4] + 1{,}8 = +2{,}7$



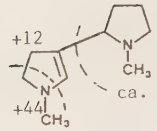
(8) $E_{II} = 0{,}05[44+2(18+42)/4] - 10{,}5 = -6{,}8$

$E_{\perp} = 0{,}05[44/2+2(42/2+18/2)/4] + 1{,}8 = +2{,}78$



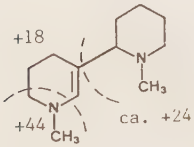
(32) $E_{II} = 0{,}05[44+2(20+42)/4] - 10{,}5 = -6{,}75$

$E_{\perp} = 0{,}05[44/2+2(42/2+20/2)/4] + 1{,}8 = +2{,}8$



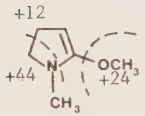
(47) $E_H = 0,05[44+2(21+12)/4] - 10,5 = -7,48$

(≙48) $E_L = 0,05[44/2+2(12/2+21/2)/4] + 1,8 = +3,31$



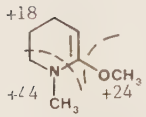
(49) $E_H = 0,05[44+2(18+24)/4] - 10,5 = -7,25$

$E_L = 0,05[44/2+2(18/2+24/2)/4] + 1,8 = +3,43$



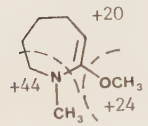
$E_H = 0,05[44+2(12+24)/4] - 10,5 = -7,4$

$E_L = 0,05[44/2+2(12/2+24/2)/4] + 1,8 = +3,35$



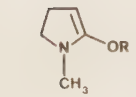
$E_H = 0,05[44+2(18+24)/4] - 10,5 = -7,25$

$E_L = 0,05[44/2+2(18/2+24/2)/4] + 1,8 = +3,43$



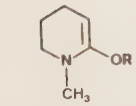
$E_H = 0,05[44+2(20+24)/4] - 10,5 = -7,2$

$E_L = 0,05[44/2+2(20/2+24/2)/4] + 1,8 = +3,45$



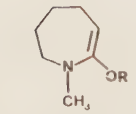
$E_H = -7,38$

$E_L = +3,36$



$E_H = -7,23$

$E_L = +3,44$



$E_H = -7,18$

$E_L = +3,46$

Für die homologen Lactamacetale mit $R = C_2H_5$ wird mit $\tau = +25$ abgeschätzt

Vergleich acyclischer Keten-Derivate:

$CH_2=C(OCH_3)N(CH_3)_2$

+24 +44

$E_H = 0,05[44+2(24)/3] - 10,5 = -7,5$

$E_L = 0,05[44/2+2(24/2)/3] + 1,8 = +3,3$

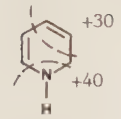
$CH_2=C(N(CH_3)_2)_2$

2x +44

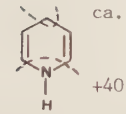
$E_H = 0,05[44+2(44)/3] - 10,5 = -6,83$

$E_L = 0,05[44/2+2(44/2)/3] + 1,8 = +3,63$

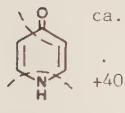
Dienamine:



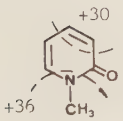
E_H = 0,05[40+2(30)/3] - 10,5 = -7,5
E_L = 0,05[40/2+2(30(-0,33))/3] + 1,8 = +2,47



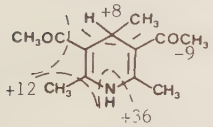
E_H = 0,05[40+2(5)/3] - 10,5 = -8,33
E_L = 0,05[40/2+2(5/2)/3] + 1,8 = +2,88



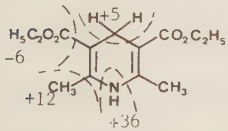
E_H = 0,05[36-6] - 10,5 = -9,0
E_L = 0,05[3(-6)+2(36/2)/3] + 1,8 = +1,5



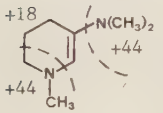
E_H = 0,05[36+2(30)/3] - 10,5 = -7,7
E_L = 0,05[36/2+2(30(-0,33))/3] + 1,8 = +2,37



E_H = 0,05[36-9+2(8+12)/5] - 10,5 = -8,75
E_L = 0,05[3(-9)+2(36/2+12/2+8/2)/5]
+ 1,8 = +1,01



E_H = 0,05[36-6+2(5+12)/5 - 10,5 = -8,66
E_L = 0,05[3(-6)+2(36/2+12/2+5/2)/5]
+ 1,8 = +1,43



(213)
(≙214)
(≙215)

E_H = 0,05[44+2(44+18)/4] - 10,5 = -6,75
E_L = 0,05[44/2+2(44/2+18/2)/4] + 1,8 = +3,68

Triamino-Ethene:

$[(CH_3)_2N]_2C{=}CH{-}N(CH_3)_2$

2x +44 +44 (≙218) (≙219)

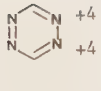
E_H = 0,05[44+2(44+44)/4] - 10,5 = -6,1
E_L = 0,05[44/2+2(44/2+44/2)/4] + 1,8 = +4,0

Tetraamino-ethene:

$[(CH_3)_2N]_2C{=}C[N(CH_3)_2]_2$

2x +44 2x +44 (≙11)

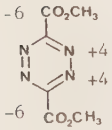
E_H = 0,05[44+2(44+44+44)/5] - 10,5 = -5,66
E_L = 0,05[44/2+2(44/2+44/2+44/2)/5]
+ 1,8 = +4,22



Parent-System nach Formel 3) bzw. 4): γ=0,03 Butadien

E_H = -2(0,2) - 9,0 = -9,4

E_L = -2(0,5) + 0,6 = -0,4 — 2,3-Diaza-butadien

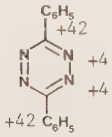


E_H = 0,03[4+2(4)/3] - 9,4 = -9,2

E_L = 0,03[2+ 2(4/2)/3] - 0,4 = -0,3 — 1,2,4,5-Tetrazin

E_H = 0,03[4-6+2(4-6)/5] - 9,4 = -9,48

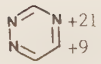
E_L = 0,03[3(-6)+2(3(-6)+4/2+4/2)/5] - 0,4 = -1,11



(22)

E_H = 0,03[42+2(42+4+4)/5] - 9,4 = -7,54

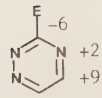
E_L = 0,03[42(-0,03)+2(42(-0,03)+4/2+4/2)/5] - 0,4 = -0,94



Parent-System nach Formel 3) bzw. 4): γ=0,03 Butadien

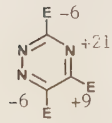
E_H = -9,4

E_L = -0,4 — 2,3-Diazabutadien



E_H = 0,03[21+2(9)/3] - 9,4 = -8,59

E_L = 0,03[21/2+2(9/2)/3] - 0,4 = +0,01 — 1,2,4-Triazin

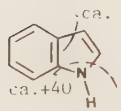


E_H = 0,03[21-6+2(9)/4] - 9,4 = -8,82

E_L = 0,03[3(-6)+2(9/2+21/2)/4] - 0,4 = -0,72

E_H = 0,03[21-6+2(9-6)/5] - 9,4 = -8,91

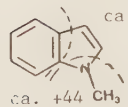
E_L = 0,03[3(-6)+2(3(-6)+9/2+21/2)/5] -0,4 = -0,98 (202)



Indol - Parent-System nach Formel 10) mit γ=0,05 Ethen

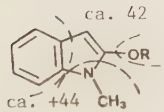
E_H = 0,05[40+2(42)/3] - 10,5 = -7,1

E_L = 0,05[40/2+2(42(-0,3)/3] + 1,8 = +2,33



E_H = 0,05[44+2(42)/3] - 10,5 = -6,9

E_L = 0,05[44/2+2(42(-0,3)/3] + 1,8 = +2,43 — 1-Methylindol



E_H = 0,05[44+2(42+24)/4] - 10,5 = -6,65

E_L = 0,05[44/2+2(42(-0,3)+24/2)/4] + 1,8 = +2,85 (208)

E_H = -6,50

E_L = +2,93 — für 209 mit R = OC_2H_5 τ = +30

R = CH_3 : +24

R = C_2H_5: +30

11 Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmelztemperaturen:
Linström-Apparatur, unkorrigierte Werte in °C (Kelvin)

Siedepunkte:
Werte ohne weitere Angaben wurden durch Destillation ermittelt; Übergangstemperaturen bei Kugelrohrdestillationen im Luftbad sind durch den Zusatz (Kugelrohr) gekennzeichnet °C (Kelvin)

IR-Spektren:
Perkin-Elmer-IR-Spektralphotometer 177
Lösungsmittel, Pressling und falls nötig Vergleichssubstanz in Klammern
Angabe der Schwingungen durch $\tilde{\nu}$ / cm^{-1}
Charakterisierung der Schwingungen durch:

	weak:	Transmission	<80 - 60%
	medium:	Transmission	60 - 30%
(s)	strong:	Transmission	30 - 10%
(vs)	very strong:	Transmission	10 - 0%
	broad		

Die Basislinie besitzt eine Transmission von 80%.

Massenspektren:
Finnigan 3500
Angaben als m/z (rel. Int. in Prozent; Charakterisierung des Peaks falls möglich)
Ionisierungsenergie 70 eV
Verdampfungstemperatur in Klammern °C (Kelvin)
Abkürzungen: M^+: Molekülion

^{1}H-NMR-Spektren:
60 MHz-Spektren: Hitachi/Perkin-Elmer R-24B
80 MHz-Spektren: Varian CFT 20

^{13}C-NMR-Spektren:
20 MHz-Spektren: Varian CFT 20

Bei der Angabe der Lösungsmittel für die Messung wird in einigen Fällen in Klammern ein zweites Lösungsmittel angegeben, in Klammern sind dann die zugehörigen Signale und deren Beschreibung ebenfalls beigefügt.
In allen Fällen wurde mit Tetramethylsilan (TMS) als innerem Standard gemessen.
Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in ppm (δ - Skala).
Abkürzungen :

s :	Singulett
d :	Dublett
t :	Triplett
q :	Quartett
quint :	Quintett
dd :	Doppeldublett
m :	Multiplett
? :	unsichere Zuordnung
J :	Kopplungskonstante als Absolutzahl | J /Hz|

Die Zuordnung der Signale geschieht durch Angabe der Platzziffer des Kohlenstoffatoms im ^{13}C-NMR-Spektrum und im ^{1}H-NMR-Spektrum durch die Platzziffer des Bindungspartners des betrachteten Wasserstoffatoms; z.B.

3a-H : Methinproton am Kohlenstoffatom 3a

Trägt ein Kohlenstoffatom zwei unterscheidbare Wasserstoffatome, so werden diese durch die Bezeichnung kenntlich gemacht; z.B.

6-H_a bzw. 6-H_b

Elementaranalysen:
Alle Elementaranalysen wurden in der Zentralen Einrichtung Chemie/Pharmazie "Mikroanalyse" der Universität Düsseldorf ausgeführt.

HPL-Chromatographie:
Hewlett-Packard 1084 B
Detektor: UV

Gaschromatographie:
Hewlett-Packard 5710 A mit Testsäule 5700
Siemens Chromatograph 350 mit Glaskapillarsäulen (25 m) GE SE-52; WG 11 und OV 101

Gasvolumetrische Bestimmung:

Die volumetrische Bestimmung der freigesetzten Gasmengen erfolgte mittels Gasuhr der Fa. Wilhelm Ritter KG und lag innerhalb einer überprüften Fehlergrenze von ca. 5%

Lösungsmittel:

Die Reinigung und Trocknung der verwendeten Lösungsmittel und Schutzgase wie die Trocknung der gasförmigen Reaktionspartner wurde nach Vorschriften aus ORGANIKUM und HOUBEN-WEYL vorgenommen.

Der Aufbau des experimentellen Teiles entspricht in seinen Kapitelnummern dem "theoretischem Teil" (Kapitel 3 - 8).
Zur leichteren Auffindung der dargestellten Substanzen dienen die Faltblätter am Ende der Arbeit. Die erste Seitenzahl gibt die erste Erwähnung der Substanz im theoretischen, die zweite die im Anhang und die dritte diejenige im experimentellen Teil an.

Verwendete Abkürzungen:

In einigen Formeln tauchen der Übersichtlichkeit der Darstellung wegen folgende Abkürzungen auf:

ada = 1-adamantyl
ϕ = C_6H_5
E = $-COOC_2H_5$
Ar = 4-nitrophenyl

Beschreibung der Versuche und Substanzen

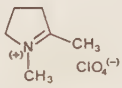
Kapitel 3

A) Darstellung der Ausgangsverbindungen

1) Cyclische Iminiumverbindungen:

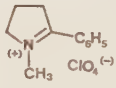
Die Darstellungen erfolgen nach Lit.[28, 29].

1,2-Dimethyl-1-pyrrolinium-perchlorat (5a)



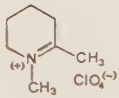
Schmp.: 237 °C (510 K) aus Ethanol (Lit.[28] 238 °C)

1-Methyl-2-phenyl-1-pyrrolinium-perchlorat (6a)



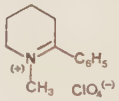
Schmp.: 110 °C (383 K) aus Ethanol (Lit.[28] 117-118 °C)

1,2-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (7a)



Schmp.: 228 °C (501 K) aus Ethanol (Lit.[29] 228,5 °C)

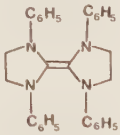
1-Methyl-2-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (8a)



Schmp.: 143 °C (416 K) aus Ethanol (Lit.[29] 146,5 °C)

2) Additionskomponenten:

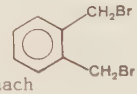
Bis[1,3-diphenylimidazolidinyliden-2] (11)



Die Darstellung erfolgt nach Lit.[42].

Schmp.: 285 °C (558 K) unter Zersetzung (Lit.[42] ohne Angabe)

o-Xylylendibromid als Vorstufe des o-Chinodimethans (14)



Darstellung aus o-Xylol und N-Bromsuccinimid (NBS) in CCl_4 nach Lit.[202]. Die Substanz ist äußerst tränenreizend!

Schmp.: 90 °C (363 K) aus $CHCl_3$ (Lit.[203] 93 °C)

---

202) L. Horner und E.H. Winkelmann, Angew. Chem. 71, 349 (1959)

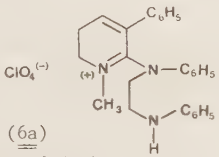
203) Beilstein 5, 366

B) Umsetzungen

Reaktivitätsvergleich von 1-Methyl-2-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (8a) und 1-Methyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (8) gegenüber Methylencarben (9a)

13,63 g (50 mmol) Perchlorat 8a werden in 500 ml absol. CH_2Cl_2 gelöst, mit 86 mg (0,5 mmol) Enamin 8 und 1 g Cu(I)-Cl versetzt und unter langsamer Zugabe von frisch bereiteter etherischer Diazomethanlösung[32] [4,2 g CH_2N_2 (0,1 mol)] 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt.
Die dc-Untersuchung der Reaktionslösung zeigt nur ein neues Produkt, dessen R_f-Wert mit 10 (vgl. S. 282) übereinstimmt.
Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Ether erschöpfend extrahiert. Auf Zusatz von etherischer Perchlorsäurelösung fällt das Ammoniumperchlorat 10a an, welches mit einer authentischen Probe einen Mischschmelzpunkt ohne Depression von 158 °C (431 K) ergibt.

2-[N-(2-Anilinoethyl)-N-phenyl]-amino-1-methyl-3-phenyl-5,6-dihydropyridinium-perchlorat (12)



2,6 g (10 mmol) 1-Methyl-2-phenyl-1-pyrrolinium-perchlorat (6a) werden mit 2,22 g (5 mmol) Bis[1,3-diphenylimidazolidinyliden-2] (11) bei 150 °C (423 K) im Ölbad zusammengeschmolzen. Nach dem Erkalten wird der glasige Feststoff in $CHCl_3$ gelöst. In der Kälte fallen gelbe, amorphe Kristalle an, die aus Aceton prächtige orangefarbene Quader bilden.

Ausbeute:	3,9 g (81% d. Th. bez. auf 6a)			
Schmp.:	153 °C (426 K) orangefarbene Quader aus Aceton			
IR-Spektrum:	3400 cm^{-1} (s) : NHR_2			
(KBr gegen KBr)	1620, 1600, 1580, 1560 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat (?)			
^{1}H-NMR-Spektrum:	10 - 8,1	1H	sehr breit	-NH-C_6H_5 austauschbar
80 MHz, $CDCl_3$	(5,78	1H	t)	
(DMSO-d_6)	7,49 - 7,27	9H	m, s	3-C_6H_5 (s) und 2x
	(7,65 - 7,36	9H	m, s)	N-C_6H_5 (2'-H und 6'-H)
	7,23 - 6,51	7H	m	2x N-C_6H_5 (3'-H, 4'-H
	(7,18 - 6,47	7H	m)	und 5'-H)

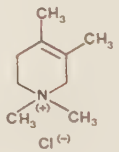
3,96 - 3,73	4H	m	$\dot{N}-CH_2-CH_2-\dot{N}$
(3,96 - 3,73	4H	m)	
3,66 - 3,23	2H	m	$6-H_2$
(3,30 - 3,15	2H	t)	z. Teil durch H_2O verdeckt
2,97	3H	s	$\overset{+}{N}-CH_3$ (Iminium)
(2,98	3H	s)	
2,37 - 2,14	2H	t	$5-H_2$
(2,21- 2,07	2H	t)	

^{13}C-NMR-Spektrum: vgl. S. 45
20 MHz, DMSO-d_6

Massenspektrum: 382 (0,1; M^+), 222 (7; 11a), 212 (10; $C_6H_5NHCH_2CH_2NHC_6H_5^+$), 170 (8; $C_5NH_5CH_3C_6H_5^+$), 159 (32; M^+ - {11a +H}), 158 (42; m/z 159 - H), 157 (23; $CH_3N{=}CH-(CH)_2{=}C-C_6H_5^+$), 118 (35; $C_6H_5N{=}CH-CH_2^+$), 115 (25; $C_6H_5-C_3H_2^+$), 106 (100; $C_6H_5NHCH_2^+$), 107 (58), 91 (35; $C_6H_5N^+$), 77 (65; $C_6H_5^+$)
150 °C (423 K)

$C_{26}H_{28}N_3]^+ ClO_4^-$ (482,0)

Ber.:	C 64,79	H 5,86	N 8,72	
Gef.:	C 64,64	H 5,86	N 8,73	



1,1,3,4-Tetramethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinium-chlorid (16)

Analog zu Lit.[22] werden 1,75 g (18,7 mmol) N,N-Dimethyl-methylen-iminium-chlorid (15) und 1,54 g (18,7 mmol) 2,3-Dimethylbutadien (13) in 50 ml absol. CH_2Cl_2 10 Std. unter Rückfluß erhitzt.
Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein stark hygroskopischer bernsteingelber Feststoff, der aus absol. Ether/Acetonitril (1:1) fünfmal umgefällt wird.

Ausbeute: 1,43 g (41% d. Th.)

Schmp.: 90 - 94 °C (363-367 K) im abgeschmolzenen Röhrchen

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$				
	4,02	2H	s (breit)	$2-H_2$
	3,79	2H	t	$6-H_2$
	3,48	6H	s	$N^+(CH_3)_2$
	2,64	2H	t	$5-H_2$
	1,74	6H	s (breit)	$3-CH_3$ und $4-CH_3$

Massenspektrum:	140 (4; M^+), 139 (13; $M^+ - H$), 124 (32; $M^+ - CH_3$),				
160 °C (433 K)	58 (100; $(CH_3)_2N{=}CH_2^+$), 42 (21; $CH_2{=}NCH_3^+$)				
	vgl. S. 50				
$C_9H_{18}N]^+ Cl^- \cdot H_2O$	Ber.:	C 55,80	H 10,41	N 7,23	
(193,7)	Gef.:	C 55,18	H 10,30	N 7,13	

Für die Elementaranalyse wird durch Ionenaustausch das besser kristallisierende und etwas geringer hygroskopische Perchlorat {Schmp. 113 °C (386 K)} dargestellt:

$C_9H_{18}N]^+ ClO_4^-$	Ber.:	C 45,10	H 7,57	N 5.84
(239,7)	Gef.:	C 44,91	H 7,45	N 5,69

Umsetzungen mit o-Chinodimethan

Die Umsetzungen mit den Iminiumsalzen 5a - 8a erfolgen in Analogie zu Alder[46].

10 mmol Iminiumperchlorat werden in 50 ml absol. Dimethylformamid (DMF) gelöst und bei 0 °C (273 K) mit 0,2 g aktiviertem Zinkstaub (Aktivierung durch Rühren in NH_4Cl-Lösung) versetzt. Da keinerlei exothermer Effekt beobachtet wird (vgl. hierzu aber Lit.[46]), wird sobald die Lösung Raumtemperatur erreicht hat eine Mischung aus 5 mmol Iminiumperchlorat und 10 g o-Xylylendibromid in 20 ml DMF innerhalb 6 Std. zugetropft. Während dieser Zeit wird jede Stunde jeweils weitere 0,1 g Zinkstaub zugesetzt.
Nach beendeter Zugabe wird über Filtercel filtriert und die klare Lösung bei möglichst niedriger Temperatur i. Vak. der Ölpumpe bis zur Trockene eingeengt. Der wachsartige, z.T. kristalline Rückstand besteht aus Ausgangsiminiumverbindung und Di- bzw. Trimeren des o-Chinodimethans.

Wird unter den identischen Reaktionsbedingungen mit Zusatz von Maleinsäureanhydrid laut Lit.[46] gearbeitet, so ergibt die Etherextraktion des o. beschriebenen, in Wasser aufgenommenen Rückstandes das von Alder beschriebene Addukt:

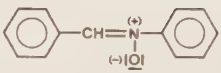
Schmp.:	186 °C (459 K)	farblose Nadeln aus Essigester (Lit.[46] 189 °C)

Kapitel 4

A) Darstellung der Ausgangsverbindungen

1) 1,3-Dipole:

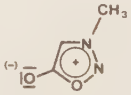
1,2-Diphenyl-nitron (17)



Darstellung durch Kondensation von Phenylhydroxylamin[69] mit Benzaldehyd nach Lit.[70]

Schmp.: 114 °C (387 K) (Lit.[70] 114 °C)

N-Methylsydnon (18)

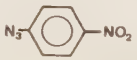


Darstellung nach Lit.[71]

Schmp.: 35 °C (308 K) (Lit.[71] 36 °C)

Sdp.: 128 °C (401 K) / 0,01 Torr (Lit.[71] 125 - 130 °C / 0,1 Torr)

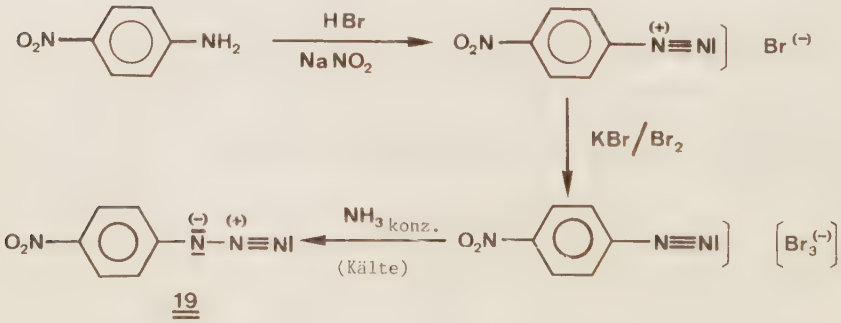
4-Nitrophenylazid (19)



19 kann über zwei verschiedene Synthesewege erhalten werden:

a) Kondensation von 4-Nitrophenyldiazonium-salzen mit Hydroxylammonium-hydrogensulfat nach Hodgson und Norris[76]. Dieses Verfahren liefert 19 in geringer Ausbeute und zudem noch stark verunreinigt.

b) Als bessere Vorschrift erweist sich die ammoniakalische Zersetzung von 4-Nitrophenyldiazonium-perbromid nach Noelting[75]:

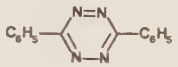


19

Diese Vorschrift ist ohne Probleme molar durchführbar und liefert 19 in bis zu 85% Ausbeute.
4-Nitrophenylazid ist ein intensiv süßlich riechender Feststoff, löslich in heißem Wasser und organischen Solventien.
Es kann gefahrlos umkristallisiert werden (Ethanol/Wasser 1:1, Petrolether 40/60) und ist thermisch bis ca. 150 °C (423 K) stabil. Bei Temperaturen darüber hinaus verpufft das Azid heftig unter Feuererscheinungen.
Vor Durchführung aller Umsetzungen wird das erhaltene Rohprodukt i. Vak. der Wasserstrahlpumpe frisch sublimiert {Badtemp. bis 80 °C (353 K)}.

2) Diene

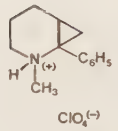
3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22)



Darstellung durch Oxidation[81] von 3,6-Diphenyl-1,2-dihydro-1,2,4,5-tetrazin {Schmp. 192 °C (465 K), gelbe Flocken aus $CHCl_3$; Lit.[80] 192 - 193 °C}
Schmp.: 195 °C (468 K) tief violett-rote Kristalle ohne Umkristallisation (Lit.[81] 193 - 195 °C)

B) Umsetzungen

2-Methyl-1-phenyl-2-azoniabicyclo[4.1.0]heptan-perchlorat (10a)



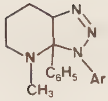
Die Darstellung erfolgt in Analogie zu Muck[40].

Zu einer Suspension von 1 g feingemörsertem Cu(I)-Cl in 50 ml CH_2Cl_2 werden 8,56 g (0,05 mol) 1-Methyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (8) zugesetzt und bei Raumtemperatur unter gasvolumentrischer Kontrolle 300 ml etherische Diazomethanlösung[32] langsam zugetropft. Die Lösung färbt sich spontan dunkel und es entweicht innerhalb 1 Std. die erwartete N_2-Menge.

Nach Rühren über Nacht ergibt die Destillation ein schwach gelbgefärbtes Öl {Sdp. 55 °C (328 K) / 0,05 Torr}, das ca. 60% 10 enthält.

1 g des erhaltenen Öls wird in Ethanol gelöst, mit 70 proz. Perchlorsäure bis zum pH-Wert 1 versetzt und die über Nacht angefallenen Kristalle 8a abgetrennt. Nach längerem Stehen im Kühlschrank werden weiße unregelmäßige Kristalle von 10a (450 mg) erhalten und aus Ethanol umkristallisiert.

Schmp.:	158 °C (431 K)			
IR-Spektrum: (KBr)	2920 - 2600 cm^{-1} (weak) : NHR_3^+			
^1H-NMR-Spektrum:	8,7 - 8,0	1H	sehr breit	NHR_3^+, austauschbar
80 MHz, $CDCl_3$	7,6 - 7,36	5H	m	$-C_6H_5$
	3,73 - 1,33	12 H	m	Vielzahl struktur-loser Multipletts; erkennbar:
	2,86	3H	s	$\overset{\cdot}{N}-CH_3 \cdot H^{(+)}$
Massenspektrum: 150 °C (423 K)	187 (26; M^+ - 1), 186 (100; M^+ - 2), 172 (35; m/z 186 - CH_2), 158 (23; m/z 172 - CH_2), 118 (42; $CH_3N{\equiv}C-C_6H_5^+$), 77 (22; $C_6H_5^+$)			
$C_{13}H_{17}N \cdot HClO_4$ (287,7)	Ber.: C 54,26	H 6,31	N 4,87	
	Gef.: C 53,88	H 6,17	N 5,02	



4-Methyl-3a-phenyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (20)

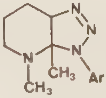
Äquimolare Mengen frisch sublimiertes 4-Nitrophenylazid (19) und 1-Methyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (8) (je 5 mmol) werden über Nacht in 50 ml absol. Ether gerührt.

Ausbeute:	1,43 g (85% d.Th.)
Schmp.:	115 °C (388 K) braune Nadeln durch Umfällen aus Methanol {max. Temp. ca. 60 °C (333 K)}
IR-Spektrum: (KBr)	1590 cm^{-1} (vs) : Aromat; 1510, 1490 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$ konjugiert

^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6 (80 MHz)				
	8,22 - 7,91	2H	m	$-C_6H_4-NO_2$, z. Teil durch
	7,55 - 7,24	2H	m	C_6H_5 verdeckt
	7,47 (7,48)	5H	"s"	3a-C_6H_5
	4,27 (4,30)	1H	"t"	7a-H
	2,22 (2,22)	3H	s	$\rangle N-CH_3$
	2,79 - 1,51	6H	m	5-H_2, 6-H_2 und 7-H_2 mehrere Multipletts

Massenspektrum: 195 °C (468 K)
309 (3; $M^+ - N_2$), 173 (84; M^+ - 19), 172 (100; m/z 173 - H), 118 (30; m/z 173 - C_4H_7), 77 (26; $C_6H_5^+$), 55 (41; $C_4H_7^+$)

$C_{18}H_{19}N_5O_2$	Ber.:	C 64,08	H 5,68	N 20,76
(337,4)	Gef.:	C 63,59	H 5,69	N 20,73



3a,4-Dimethyl3-(4-nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (21)

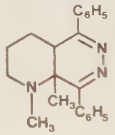
Darstellung aus 19 und 5 entsprechend 20

Ausbeute:	1,1 g (80% d. Th.)
Schmp.:	95 °C (368 K) u. Zers., gelb-braune Nadeln aus Methanol
IR-Spektrum: (KBr)	1590 cm^{-1} (vs) : Aromat; 1515 - 1490 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ konjugiert

^{1}H-NMR-Spektrum:	8,35 - 8,01	2H	m	$\{$ $-C_6H_4-NO_2$
60 MHz, DMSO-d_6	7,82 - 7,50	2H	m	
	4,16	1H	t	7a-H
	2,33	3H	s	$\overset{\backprime}{N}-CH_3$
	1,7	3H	s	3a-CH_3
	2,6 - 1,1	6H	m	5-H_2, 6-H_2 und 7-H_2 unaufgelöste Multipletts

Massenspektrum: 275 (0,01; M^+), 247 (1; $M^+ - N_2$), 246 (1; m/z 247 - H), 164 (6; $M^+ - \underline{\underline{5}}$), 111 (100; $M^+ - \underline{\underline{19}}$), 110 (67; m/z 111 - H), 96 (38; m/z 111 - CH_3)

$C_{13}H_{17}N_5O_2$	Ber.:	C	56,72	H	6,22	N 25,44
(275,3)	Gef.:	C	56,51	H	6,01	N 25,12



4a,5-Dimethyl-1,4-diphenyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-pyrido[2,3-d]pyridazin (23)

Äquimolare Mengen 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) und 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (7) (je 5 mmol) werden in 50 ml absol. Benzol suspendiert bzw. gelöst. Binnen 2 Std. verschwindet die intensive Eigenfarbe des Tetrazins und gasvolumetrisch wird die Freisetzung der erwarteten N_2-Menge (0,11 l) zu 95% ermittelt. Die resultierende bernsteingelbe Lösung wird über Nacht gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der verbleibende zähviskose Rückstand mit wenig Methanol angerieben, worauf 23 hellgelb ausfällt.

Ausbeute: 1,44 g (91% d. Th.)

Schmp.: 59 °C (332 K) gelbe Würfel aus Methanol

IR-Spektrum: (KBr gegen KBr)
3060 cm^{-1} (weak) : =CH - Aromat
2940 cm^{-1} (medium) : $-CH_2-$ und $-CH_3$
1585, 1550 cm^{-1} (very weak, medium) : Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum:	8,23 - 7,93	4H	m	2x $-C_6H_5$	2x 2'-H, 6'-H
80 MHz, $CDCl_3$	7,56 - 7,29	6H	m		2x 3'-H, 4'-H, 5'-H
	3,01; 2,92	1H	"dd"	8a-H; $J_{A,B}$ = 4,6 Hz	

	2,58	3H	s	$\overset{\backprime}{N}-CH_3$
	2,54 - 2,40	2H	m	6-H_2
	1,82 - 1,44	2H	m	8-H_2
	1,38	3H	s	4a-CH_3
	1,26 - 0,98	2H	m	7-H_2

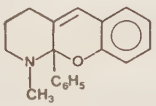
Massenspektrum:
100 °C (373 K)

317 (0,1; M^+), 273 (2), 213 (1; {M^+ - H} - C_6H_5CN), 111 (100; M^+ - 2x C_6H_5CN), 110 (31, m/z 111 - H), 96 (21; m/z 111 - CH_3)

$C_{21}H_{23}N_3$
(317,4)

Ber.: C 79,46 H 7,30 N 13,24
Gef.: C 79,47 H 7,22 N 13,24

4-Methyl-4a-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-4aH-chromeno-[2,3-b]pyridin (26)



Analog zu Lit.[87] werden äquimolare Mengen (7,5 mmol) 1-Methyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (8) und frisch destillierter Salicylaldehyd (24) in 10 ml absol. Benzol 24 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach ca. 1 Std. färbt sich die Reaktionslösung dunkel. Nicht umgesetztes 24 wird mit 5 proz. NaOH-Lösung entfernt und die getrocknete Benzolphase (Na_2SO_4) eingeengt. Der zähviskose, tiefdunkle Rückstand wird mit Diisopropylether und n-Butanol angerieben und ca. 6 Wochen im Tiefkühlschrank belassen.
Nach dieser Zeit hat sich ein uneinheitlicher Feststoff gebildet, der aus der intensiv rot gefärbten Lösung beige-braun ausfällt.

Ausbeute: 1,42 g (68% d. Th.)
Schmp.: 85 - 105 °C (358 - 378 K) ohne Umkristallisation

IR-Spektrum:
(KBr gegen KBr)

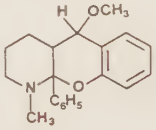
2940 cm^{-1} (s) : $-CH_2-$ und $-CH_3$
1605, 1578 cm^{-1} (medium) : Aromat
1485 cm^{-1} (s) : Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum:
80 MHz, DMSO-d_6

7,63 - 6,78	9H	m	6-H, 7-H, 8-H, 9-H und 4a-C_6H_5
6,39	1H	s	10-H
3,23; 2,31		s	$\overset{\backprime}{N}-CH_3$ der möglichen offenkettigen Strukturen
2,01			
3,7 - 1,66		m	Vielzahl unaufgelöster Multipletts

Massenspektrum:
90 °C (363 K)

277 (88; M^+), 276 (100; M^+ - H), 248 (14; m/z 276 - CO), 234 (19; $M^+ - NC_2H_5$), 206 (8; m/z 234 - C_2H_4), 200 (72; $M^+ - C_6H_5$), 184 (14; m/z 248 - C_5H_4), 158 (28; m/z 200 - CH_3NCH), 132 (43; $C_6H_5CNCH_2CH_3^+$), 118 (51; $C_6H_5CNCH_3^+$), 91 (25; $C_7H_7^+$), 77 (43; $C_6H_5^+$)



10-Methoxy-4-methyl-4a-phenyl-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-4aH-chromeno[2,3-b]pyridin (27)

Wird das Rohprodukt 26 zweimal aus Methanol (tiefrote Lösung) und einmal aus Diisopropylether (farblose Lösung) umkristallisiert, fallen farblose, gut ausgebildete Quader an.

Schmp.: 125 °C (398 K) aus Diisopropylether

IR-Spektrum: (KBr)
1600, 1580 cm^{-1} (medium) : Aromat
1093, 939 cm^{-1} (s) : $-OCH_3$ (?)

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$

7,53 - 7,00	9H	m	6-H, 7-H, 8-H, 9-H und 4a-C_6H_5
3,78	1H	d	10-H; $J_{A,B}$ = 5,2 Hz
3,33	3H	s	10-OCH_3
3,01 - 2,48	3H	m	3-H_2 und 2-H_a (?)
2,12	3H	s	N-CH_3
2,09 - 1,64	3H	m	1-H_2 und 2-H_b (?)
1,56 - 1,37	1H	m	10a-H; breites Multiplett

Massenspektrum:
120 °C (393 K)

309 (4; M^+), 278 (8; $M^+ - OCH_3$), 277 (12; $M^+ - CH_3OH$), 276 (12; m/z 277 - H), 200 (14; m/z 277 - C_6H_5), 173 (100; 8 (eventuell Retro-Diels-Alder-Spaltung?)), 172 (71; m/z 173 - H), 158 (17; m/z 200 - CH_3NCH^+), 121 (14; $OCH-C_6H_4-O^+$), 118 (29; $C_6H_5CNCH_3^+$), 91 (16; $C_7H_7^+$), 77 (33; $C_6H_5^+$)

$C_{20}H_{24}NO_2$ (309,4)

Ber.:	C	77,64	H	7,49	N 4,53
Gef.:	C	77,54	H	7,49	N 4,63

Kapitel 5

A) Darstellung der Ausgangsverbindungen

1) Cyclische Enamine durch Grignardierung von Lactamen[28, 29]:

1,2-Dimethyl-2-pyrrolin (5)

Sdp.: 34 °C (307 K) / 27 Torr (Lit.[28] 130 - 131 °C)

1-Methyl-2-phenyl-2-pyrrolin (6)

Sdp.: 108 °C (381 K) / 16 Torr (Lit.[28] 105-109 °C / 11 Torr)

1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (7)

Sdp.: 44 °C (317 K) / 20 Torr (Lit.[108] 145 - 146 °C)

1-Methyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (8)

Sdp.: 59 °C (332 K) / 0,05 Torr (Lit.[29] 139 °C / 20 Torr)

1-Methyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydroazepin (32)

Sdp.: 83 °C (356 K) / 0,01 Torr (Lit.[123] 150-160 °C / 20 Torr)

2) Cyclische Enamine durch Ringschlußreaktionen[107, 108] mit ω-Brom-ketonen:

5-Brom-pentan-2-on

Sdp.: 74 °C (347 K) / 14 Torr (Lit.[204] 74 °C / 11 Torr)

ω-Brom-butyrophenon (39)

18,3 g (o,1 mol) ω-Chlorbutyrophenon (37) (Janssen) werden in 150 ml Ethanol gelöst und mit 12 g (0,3 mol) NaOH (fest) versetzt. Nach dem Abkühlen der heißen Lösung wird bis zur vollständigen Umsetzung eine weitere Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird in Wasser gegossen, mit Ether extrahiert und nach dem Trocknen (Na_2SO_4) destilliert:

14 g (95% d. Th.) Cyclopropyl-phenyl-keton (38)

Sdp.: 123 °C (396 K) / 15 Torr (Lit.[205] 116-117 °C / 10,5 Torr)

n_D^{20}: 1,5541 (Lit.[205] 1,5528)

---

204) S. März, Dissertation Universität München, 1913

205) Beilstein 7, II, 291, 242

10,21 g (0,07 mol) Cyclopropyl-phenyl-keton (38) werden in 50 ml 40proz. HBr in Eisessig gegossen und 3 Std gerührt. Danach wird in Wasser gegossen, mit Ether extrahiert und der Rückstand der org. Phase destilliert:

15,45 g (97% d. Th.) ω-Brom-butyrophenon (39)
Sdp.: 95 - 100 °C (368 - 373 K) / 0,045 Torr
Schmp.: 30 °C (Lit.[205] 35 °C)

6-Brom-hexan-2-on (35)

Nach Lipp[108] durch Alkylierung von Acetessigester (33) mit 1,3-Dibrompropan, Verseifung und Decarboxylierung mittels konz. HBr:

Sdp.: 44 °C (317 K) / 0,5 Torr (Lit.[108] 214 - 215 °C)
n_D^{20}: 1,4677

4-Brombutyl-phenyl-keton (36)
Nach Perkin jun.[107] durch Alkylierung von Benzoylessigsäureethylester[206] mit 1,3-Dibrompropan analog zur Darstellung von 35:

Schmp.: 58 °C (341 K) weiße Nadeln aus n-Hexan
(Lit.[107] 61 °C)

I) Umsetzungen der ω-Halogen-ketone zu 2-Pyrrolin-Enaminen

a) In eine Lösung von 4,13 g (25 mmol) 5-Brom-pentan-2-on in 100 ml absol. Ethanol wird ca. 5 Std. lang trockenes Methylamin eingeleitet oder die zweifach molare Menge ethanolischer Methylaminlösung (30proz.) zugetropft. Die destillative Aufarbeitung erbringt 1,3 g (53% d. Th.) 1,2-Dimethyl-2-pyrrolin (5).

b) 6,03 g (50 mmol) 5-Chlor-pentan-2-on (Merck) werden in 100 ml 1,2-Dimethoxyethan gelöst und mit 8,5 g (50 mmol) $AgNO_3$ versetzt. Bei Raumtemperatur wird ein langsamer Strom trockenen Methylamins durch die Lösung geleitet. Nach ca. 10 min. tritt spontane Erwärmung der Reaktionslösung ein, so daß mit kaltem Wasser gekühlt werden muß.
Nach ca. 1 Std. ist die Umsetzung beendet. Die destillative Aufarbeitung erbringt
3,9 g (80% d. Th.) 1,2-Dimethyl-2-pyrrolin (5).

---

206) Org. Synth. Coll. Vol. IV, S. 415 (1963)

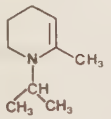
c) 2,27 g (10 mmol) ω-Brom-butyrophenon (39) werden in 100 ml absol. Ethanol gelöst und bis zur Sättigung wasserfreies Methylamin durchgeleitet (ca. 8 Std.). Destillativ werden erhalten 1,1 g (69% d. Th.) 1-Methyl-2-phenyl-2-pyrrolin (6).

II) Umsetzungen der Bromketone 35 und 36 zu 1,4,5,6-Tetrahydropyridinen

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

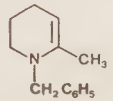
8,95 g (50 mmol) 6-Brom-hexan-2-on (35) werden mit doppelt molaren Mengen (0,1 mol) des jeweiligen Amins bei Raumtemperatur zusammen gerührt. Falls nötig, wird bei stark exothermen Reaktionen mit kaltem Wasser gekühlt. Nach 48 Std. wird der Ansatz in Ethanol aufgenommen, eventuell bereits ausgefallenes Aminhydrobromid abfiltriert und anschließend in 200 ml H_2O gegossen. Etherextraktion und Destillation der organischen trockenen Phase ergibt die Enamine 7 bzw. 59 - 62:

2-Methyl-1-i-propyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (59)



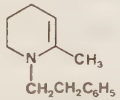
Sdp.: 50 °C (323 K) / 0,5 Torr (Kugelrohr)

1-Benzyl-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (60)



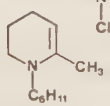
Sdp.: 100 °C (373 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)

1-(2-Phenyl-ethyl)-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (61)



Sdp.: 130 °C (403 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)

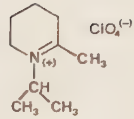
1-Cyclohexyl-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (62)



Sdp.: 67 °C (340 K) / 0,1 Torr

Alle Enamine sind relativ instabil, färben sich spontan nach der Destillation gelb-braun und bilden nach längerem Stehen eine zweite Phase. Deshalb werden alle Verbindungen dieses Typs sofort nach der destillativen Aufarbeitung in Ethanol aufgenommen und mit 70proz. Perchlorsäure bis zur sauren Reaktion versetzt. Nach Stehen im Kühlschrank können die Iminiumsalze 7 a bzw. 59 a - 62 a isoliert werden.

2-Methyl-1-i-propyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (59 a)



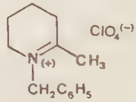
Schmp.:	239 °C (512 K) weiße Spieße aus Ethanol
IR-Spektrum: (KBr)	1665 cm^{-1} (s) : $>C=N^+R_2$

^{1}H-NMR-Spektrum:	4,6	1H	"quint"	$>N^+-CH(CH_3)_2$
60 MHz, DMSO-d_6	3,8 - 3,4	2H	m	6-H_2
	3,05 - 2,65	2H	m	3-H_2
	2,4	3H	s	2-CH_3
	1,95 - 1,5	4H	m	4-H_2 und 5-H_2
	1,35, 1,23	6H	d	$>N^+-CH(CH_3)_2$

Massenspektrum: 250 °C (523 K)
140 (10; M^+), 139 (28; M^+ - H), 125 (72; M^+ - CH_3), 112 (45; M^+ - C_2H_4), 96 (40; m/z 139 - $CH(CH_3)_2$), 70 (100; $C_5H_{10}^+$)

$C_9H_{17}N \cdot HClO_4$ (239,7)	Ber.: C 45,10	H 7,57	N 5,84
	Gef.: C 44,84	H 7,43	N 5,80

1-Benzyl-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (60 a)



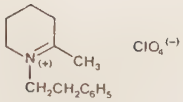
Schmp.:	82 °C (355 K) weiße Nadeln aus Ethanol
IR-Spektrum: (KBr)	1675 cm^{-1} (s) : $>C=N^+R_2$

^{1}H-NMR-Spektrum:	7,42	5H	"s"	$-C_6H_5$
60 MHz, DMSO-d_6	4,11	2H	s	$>N-CH_2-C_6H_5$
	3,8 - 3,4	2H	m	6-H_2
	3,2 - 2,8	2H	m	3-H_2
	2,5	3H	s	2-CH_3 z. Teil vom DMSO verdeckt
	2,0 - 1,5	4H	m	4-H_2 und 5-H_2

Massenspektrum: 210 °C (483 K)
188 (3; M^+), 187 (11; M^+ - H), 186 (9; M^+ - 2H), 91 (100; $C_7H_7^+$)

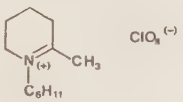
$C_{13}H_{17}N \cdot HClO_4$ (287,7)	Ber.: C 54,26	H 6,31	N 4,87
	Gef.: C 54,36	H 6,25	N 4,96

2-Methyl-1-(2-phenylethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (61 a)



Schmp.:	130 °C (403 K) weiße Würfel aus Ethanol			
IR-Spektrum: (KBr)	1672 cm^{-1} (s) : $\overset{\cdot}{C}=N^{+}R_2$			
	1600 cm^{-1} (weak) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6	7,35	5H	"s"	$-C_6H_5$
	4,06	2H	t	$\overset{\cdot}{N}^{+}CH_2CH_2-$; $J_{A,B}$ = 7 Hz
	3,05	2H	t	$\overset{\cdot}{N}^{+}CH_2CH_2-$; $J_{A,B}$ = 7 Hz
	3,9 - 3,6	2H	m	6-H_2
	2,9 - 2,65	2H	m	3-H_2
	2,29	3H	s	2-CH_3
	2,0 - 1,45	4H	m	4-H_2 und 5-H_2
Massenspektrum: 125 °C (398 K)	202 (1; M^+), 201 (5; M^+ - H), 110 (100; M^+ - $C_6H_5CH_2$)			
	91 (12; $C_7H_7^+$), 82 (15; $NC_5H_8^+$)			
$C_{14}H_{19}N \cdot HClO_4$ (301,8)	Ber.: C 55,72	H 6,68	N 4,64	
	Gef.: C 55,70	H 6,57	N 4,65	

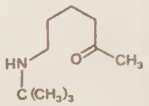
1-Cyclohexyl-2-methyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (62 a)



Schmp.:	253 °C (526 K) u. Zers. weiße Nadeln aus Ethanol			
IR-Spektrum: (KBr)	1660 cm^{-1} (s) : $\overset{\cdot}{C}=N^{+}R_2$			
^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6	4,5 - 3,9	1H	m	$\overset{\cdot}{N}^{+}CH(CH_2)_2$
	3,82 - 3,45	2H	m	6-H_2
	3,05 - 2,7	2H	m	3-H_2
	2,46	3H	s	2-CH_3
	2,1 - 1,0	14 H	m	4-H_2, 5-H_2 und 2'-H_2 bis 6'-H_2
Massenspektrum: 250 °C (523 K)	180 (12; M^+), 179 (24; M^+ - H), 136 (100; M^+ - C_3H_8), 98 (24; M^+ - C_6H_{10}), 97 (20; M^+ - C_6H_{11}), 96 (40; m/z 179 - C_6H_{11})			
$C_{12}H_{21}N \cdot HClO_4$ (279,8)	Ber.: C 51,52	H 7,93	N 5,01	
	Gef.: C 51,59	H 7,82	N 4,94	

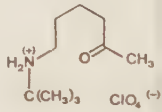
In Analogie wird 6-Brom-hexan-2-on (35) mit den primären Aminen tert. Butylamin bzw. 1-Amino-adamantan umgesetzt.
Es werden die offenkettigen Aminoketone 63 b bzw. 64 b erhalten, die mit Perchlorsäure die Ammoniumsalze 63 c bzw. 64 c bilden.

6-tert.-Butylamino-hexan-2-on (63 b)



Sdp.:	110 °C (383 K) / 0,15 Torr (Kugelrohr)			
n_D^{20}:	1,4375			
IR-Spektrum:	3320 cm^{-1} (very weak) : R_2NH			
(Film)	1725 - 1710 cm^{-1} (vs) : νC=O Keton			
^{1}H-NMR-Spektrum:	2,42	4H	"t"	3-H_2 und 6-H_2
60 MHz, DMSO-d_6	2,18	3H	s	-CO-CH_3 (1-H_3)
	1,8 - 1,22	5H	m	4-H_2 und 5-H_2; -NH-$C(CH_3)_3$ austauschbar
	1,0	9H	s	-$C(CH_3)_3$
Massenspektrum:	172 (3; $M^+ + 1$), 171 (2; M^+), 156 (100; $M^+ - CH_3$),			
40 °C (313 K)	99 (55; $M^+ - NHC(CH_3)_3$), 86 (34; $(CH_3)_3CNH{=}CH_2^+$), 43 (100; CH_3CO^+)			
$C_{10}H_{21}NO$	Ber.: C 70,12	H 12,36	N 8,18	
(171,3)	Gef.: C 69,71	H 12,31	N 7,95	

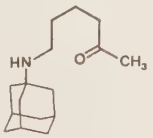
N-tert.-Butyl-(5-oxo-hexyl)-ammonium-perchlorat (63 c)



Schmp.:	108 °C (381 K) weiße Fasern aus Ethanol			
IR-Spektrum:	2310 - 2260 cm^{-1} (weak, broad) : $R_2NH_2^+$			
(KBr)	1710 - 1695 cm^{-1} (s, broad) : νC=O Keton			
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,4 - 7,8	2H	breit	$R_2NH_2^+$ austauschbar
60 MHz, DMSO-d_6	3,2 - 2,6	2H	m	1-H_2
	2,7 - 2,3	2H	m	4-H_2
	2,1	3H	s	-CO-CH_3 (6-H_3)
	1,8 - 1,35	4H	m	2-H_2 und 3-H_2
	1,28	9H	s	-$C(CH_3)_3$

Massenspektrum:	172 (20; M^+), 156 (37; $\{M^+-H\} - CH_3$), 99 (41;				
190 °C (463 K)	$M^+ - NH_2C(CH_3)_3$), 86 (28; $(CH_3)_3CNH{=}CH_2^+$),				
	70 (37; $CH_3COC_2H_3^+$), 58 (63; $CH_3COCH_3^+$), 43 (100;				
	CH_3CO^+)				
$C_{10}H_{21}NO \cdot HClO_4$	Ber.:	C 44,20	H 8,16	N 5,15	
(271,7)	Gef.:	C 44,46	H 8,09	N 5,10	

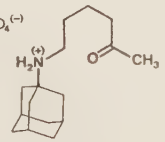
6-(1-Adamantylamino)-hexan-2-on (64 b)



Sdp.:	130 °C (403 K) /0,01 Torr (Kugelrohr)			
n_D^{20}:	1,5081 (gelbes Öl)			
IR-Spektrum:	1720 - 1700 cm^{-1} (vs) : ν C=O Keton			
($CHCl_3$)				
^{1}H-NMR-Spektrum:	2,75 - 2,2	4H	m	3-H_2 und 6-H_2
60 MHz, DMSO-d_6	2,09	3H	s	-CO-CH_3 (1-H_3)
	2,2 - 1,8	4H	m	-NHR austauschbar und
				3x -CH(CH_2)$_2$ Adamantyl
	1,8 - 1,1	16 H	m	4-H_2 und 5-H_2;
				6x -CH(CH_2)$_2$ Adamantyl

Massenspektrum:	249 (14; M^+), 206 (11; $M^+ - CH_3CO$), 192 (22; M^+ -				
40 °C (313 K)	CH_3COCH_2), 164 (70; $M^+ - CH_3CO(CH_2)_3$), 135 (100;				
	$C_{10}H_{15}^+$=adamantyl), 99 (36; $CH_3CO(CH_2)_4^+$), 94 (36;				
	$C_7H_{10}^+$), 43 (47; CH_3CO^+)				
$C_{16}H_{27}NO$	Ber.:	C 77,06	H 10,91	N 5,62	
(249,4)	Gef.:	C 77,09	H 10,78	N 5,88	

N-1-Adamantyl-(5-oxo-hexyl)-ammonium-perchlorat (64 c)



Schmp.:	162 °C (435 K) weiße Fasern aus Ethanol			
IR-Spektrum:	1725 - 1690 cm^{-1} (s, broad) : ν C=O Keton			
(KBr)				
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,35 - 7,75	2H	breit	$R_2N^+H_2$ austauschbar
60 MHz, DMSO-d_6	3,14 - 2,65	2H	m	1-H_2
	2,65 - 2,35	2H	m	4-H_2

	2,35 - 2,0	3H, 3H	s,m	$-CO-CH_3$ (6-H_3) und 3x $-\underline{CH}(CH_2)_2$ Adamantyl
	1,95 - 1,35	16 H	m	2-H_2 und 3-H_2
	Spitzen bei: 1,81; 1,61			6x $-CH(\underline{CH_2})_2$ Adamantyl

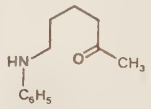
Massenspektrum:
230 °C (503 K)

250 (13; M^+), 249 (12; M^+ - H),
der restliche Abbau stimmt mit 64 b (s.o.) überein:
206 (11), 192 (22), 164 (62), 135 (100), 99 (37),
94 (43), 43 (57)

$C_{16}H_{27}NO \cdot HClO_4$ (349,9)	Ber.:	C	54,93	H	8,07	N 4,00
	Gef.:	C	54,66	H	8,15	N 3,89

Die Umsetzungen von 6-Brom-hexan-2-on (35) mit primären aromatischen Aminen wie Anilin, 4-Toluidin bzw. 4-Methoxyanilin führen zu den offenkettigen Aminoketonen 58 b, 67 b und 68 b, die auf Perchlorsäurezusatz die cyclischen Iminiumverbindungen 58 a, 67 a und 68 a ergeben.

6-Anilino-hexan-2-on (58 b)



Schp.: 53 °C (326 K)
leicht beigefarbene Fasern aus Diisopropylether;
lichtempfindlich; sehr leicht zersetzlich beim Trocknen i.Vak. (eventuell Enaminbildung ?)

IR-Spektrum:
(KBr gegen KBr)

3390 cm^{-1} (s) : R_2NH
1700 cm^{-1} (s) : $\rangle C{=}O$ Keton
1600 cm^{-1} (s, broad) : Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum:				
60 MHz, $CDCl_3$	7,4 - 6,95	2H	"t"	2'-H und 6'-H
($DMSO-d_6$)	(7,4 - 6,9	2H	m)	
(vgl. S. 296)	6,85 - 6,45	3H	"t"	3'-H, 4'-H und 5'-H
	(6,73 - 6,35	3H	"d")	
	3,5	1H	breit	$-NH-C_6H_5$ austauschbar
	(5,44	1H	breites t)	
	3,1	2H	"t"	6-H_2
	(3,2 - 2,8	2H	m)	

2,47	2H	"t"	$3\text{-}H_2$
(2,7 - 2,2	2H	m)	
2,11	3H	s	$-CO\text{-}CH_3$ $(1\text{-}H_3)$
(2,08	3H	s)	
1,85 - 1,4	4H	m	$4\text{-}H_2$ und $5\text{-}H_2$
(1,8 - 1,3	4H	m)	

Auf Zusatz von CF_3COOH (2 Tropfen) treten sowohl in $CDCl_3$ als auch in DMSO-d_6 die Signale der cyclischen Iminiumform 58 a auf (vgl. Spektren auf der folgenden Seite).

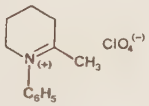
Massenspektrum: 30 °C (303 K)

191 (10; M^+), 173 (30; $M^+ - H_2O$), Weiterer Abbau entspricht dem des Iminiumsalzes 58 a: 172 (27; m/z 173 - H), 158 (13; m/z 173 - CH_3), 144 (9; m/z 158 - CH_2), 130 (17; m/z 144 - CH_2), 118 (14; $C_6H_5NCCH_3^+$), 106 (100; $C_6H_5NH{=}CH_2^+$), 77 (40; $C_6H_5^+$)

$C_{12}H_{17}NO$ (191,3)

Ber.: C 75,35 H 8,96 N 7,32
Gef.: C 75,24 H 8,90 N 7,23

2-Methyl-1-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (58 a)



Schmp.: 117 °C (390 K) durchsichtige Nadeln aus Ethanol

IR-Spektrum: (KBr)

1660 cm^{-1} (s, broad) : $>C{=}N^+R_2$
1590 cm^{-1} (weak) : Aromat

^1H-NMR-Spektrum: 60 MHz, $CDCl_3$ (DMSO-d_6)

7,6	5H	"s"	$-C_6H_5$
(7,6	5H	"s")	
4,2 - 3,8	2H	m	$6\text{-}H_2$
(4,2 - 3,8	2H	m)	
3,4 - 3,05	2H	m	$3\text{-}H_2$
(3,25 - 2,9	2H	m)	
2,3	3H	s	$2\text{-}CH_3$
(2,15	3H	s)	
(2,45 - 1,9	4H	m	$4\text{-}H_2$ und $5\text{-}H_2$
(2,3 - 1,7	4H	m)	

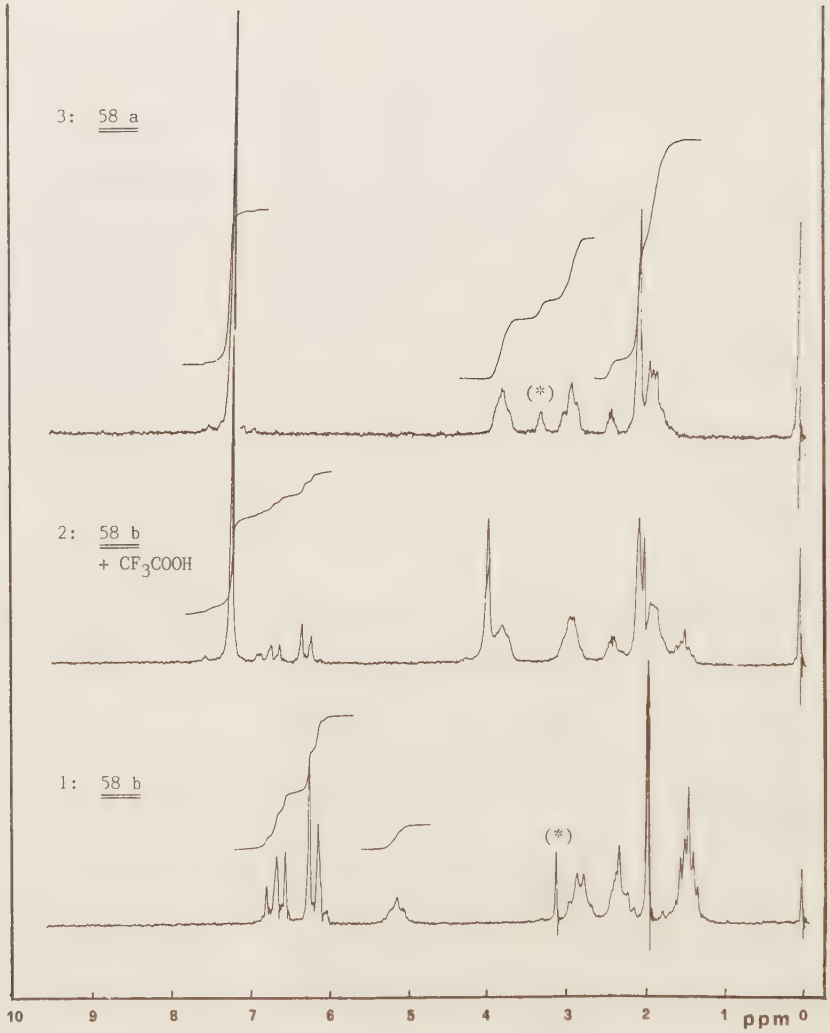


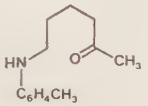
Abbildung 14

60 MHz ^{1}H-NMR-Spektrum (DMSO-d_6, TMS) von 6-Anilino-hexan-2-on (58 b) (Spektrum 1) und nach Zugabe von 2 Tropfen CF_3COOH zur Messprobe (Spektrum 2). Spektrum 3 zeigt 2-Methyl-1-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridiniumperchlorat (58 a) zum Vergleich.

(*) : H_2O / HOD aus dem Lösungsmittel DMSO-d_6

Massenspektrum:	174 (22; M^+), 173 (80; $M^+ - H$), 172 (88; $M^+ - 2H$),				
190 °C (463 K)	158 (42), 144 (32), 130 (60), 118 (50), 104 (36; $C_6H_5N{=}CH^+$), 77 (100), 51 (52; $C_4H_3^+$)				
$C_{12}H_{16}N]^+ ClO_4^-$	Ber.:	C 52,56	H 5,89	N 5,12	
(273,7)	Gef.:	C 52,51	H 5,87	N 5,06	

6-(4-Methylanilino)-hexan-2-on (67 b)



Schmp.: 52 °C (325 K) blaß-braune Spieße aus Diisopropylether; sehr leicht zersetzlich; lichtempfindlich

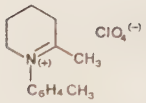
IR-Spektrum: (KBr)
3380 cm^{-1} (s) : R_2NH
1710 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton
1620 cm^{-1} (s) : Aromat

^1H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6				
7,1 - 6,75	2H	"d"	{ AA'BB' aus C_6H_4	
6,65 - 6,35	2H	"d"		
5,2	1H	t	-NHR austauschbar	
3,2 - 2,7	2H	m	6-H_2	
2,7 - 2,3	2H	m	3-H_2	
2,15	3H	s	4'-CH_3 (s. auch 67 a)	
2,09	3H	s	-CO-CH_3 (1-H_3)	
1,95 - 1,3	4H	m	4-H_2 und 5-H_2	

Massenspektrum: 60 °C (333 K)
205 (11; M^+), 187 (30; $M^+ - H_2O$), 186 (28; m/z 187 - H), 172 (16; m/z 187 - CH_3), 158 (9; m/z 172 - CH_2), 144 (25; m/z 158 - CH_2), 132 (13; m/z 187 - $CH_3NC{=}CH_2^+$), 120 (100; $CH_3C_6H_4NH{=}CH_2$), 91 (33; $C_7H_7^+$), 55 (20; $CH_3NC{=}CH_2^+$)

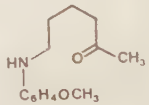
$C_{13}H_{19}NO$	Ber.:	C 76,06	H 9,33	N 6,82
(205,3)	Gef.:	C 76,02	H 9,08	N 6,77

2-Methyl-1-(4-methylphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (67 a)



Schmp.:	113 °C (386 K)	weiße Flöckchen aus Ethanol		
IR-Spektrum: (KBr)	1663 cm^{-1} (s, broad) : $\rangle C=N^+R_2$			
	1515 cm^{-1} (medium) : Aromat			
^1H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6	7,46	4H	"t"	AA'BB' $-C_6H_4-$
	4,1 - 3,8	2H	m	6-H_2
	3,2 - 2,85	2H	m	3-H_2
	2,4	3H	s	2-CH_3
	2,15	3H	s	4'-CH_3 (s. auch 67 b)
	2,3 - 1,65	4H	m	5-H_2 und 4-H_2
Massenspektrum: 210 °C (483 K)	188 (28; M^+), 187 (81; M^+ - H), 186 (84; M^+ - 2H), 172 (47; m/z 187 - CH_2), 158 (41; m/z 172 - CH_2), 144 (72; m/z 158 - CH_2), 132 (53; m/z 187 - $CH_3NCCH_2^+$), 118 (44; $CH_3C_6H_4NCH^+$), 107 (47; $CH_3C_6H_4NH_2^+$), 106 (66; $CH_3C_6H_4NH^+$), 91 (100; $C_7H_7^+$), 65 (69; $C_5H_5^+$)			
$C_{13}H_{18}N]^+ ClO_4^-$ (287,7)	Ber.: C 54,26	H 6,31	N 4,87	
	Gef.: C 53,99	H 6,35	N 4,85	

6-(4-Methoxyanilino)-hexan-2-on (68 b)

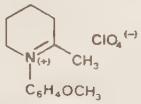


Schmp.:	62 °C (335 K)	weiße Stäbchen aus Diisopropylether; lichtempfindlich; sehr leicht zersetzlich		
IR-Spektrum: (KBr)	3395 cm^{-1} (s) : R_2NH			
	1710 cm^{-1} (vs) : $\rangle C=O$ Keton			
	1620 cm^{-1} (weak) : Aromat			
^1H-NMR-Spektrum: 60 MHz, $CDCl_3$	7,05 - 6,35	4H	"q"	AA'BB' $-C_6H_4-$
	3,73	3H	s	$-OCH_3$
	3,3 - 2,8	3H	m	R_2NH austauschbar; 6-H_2
	2,65 - 2,25	2H	m	3-H_2
	2,11	3H	s	$-CO-CH_3$ (1-H_3)
	1,9 - 1,35	4H	m	4-H_2 und 5-H_2

Massenspektrum: 221 (13; M^+, 204 (100; $M^+ - OH$), 203 (81; $M^+ - H_2O$),
70 eV (343 K) 188 (54; m z 203 - CH_3), 160 (88; m z 188 - C_2H_4),
148 (30; m z 203 - CH_3NCCH_2), 92 (38; $C_6H_4O^+$), 76
(34; $C_6H_4^+$, 64 (32; m z 92 - CO)

$C_{11}H_{15}NO_2$ Ber.: C 71,36 H 8,62 N 6,33
(221,3) Gef.: C 70,91 H 8,46 N 6,28

2-Methyl-1-(4-methoxyphenyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (6b a)



Schmp.: 403 °C (1033 K) glänzende farblose Plättchen
aus wenig Ethanol

IR-Spektrum: 1601 cm^{-1} s : $\nu C=N^+R_2$
NBr 1514 cm^{-1} medium : Aromat

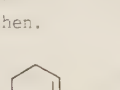
^{1}H-NMR-Spektrum: 7,05 - 7,15 2H m AA'BB' -C_6H_4-
60 MHz, DMSO-d_6 4,15 - 4,3 2H m 6-H_2
3,0 - 3,6 2H m 3-H_2
3,71 3H s 4'-OCH_3
2,35 3H s 2-CH_3
1,8 - 2,80 4H m 4-H_2 und 5-H_2

Massenspektrum: 204 (5; M^+, 203 (100; $M^+ - H$, 189 (25; $M^+ - CH_3$),
220 °C (493 K) 160 (9; m z 203 - CH_3, 160 (77; m z 188 - C_2H_4),
148 (7; m z 203 - C_4H_7), 134 (36; $CH_3OC_6H_4^+$), 92
(4; $C_6H_{12}N^+$, 77 (3; $C_6H_5^+$)

$C_{12}H_{16}NO^+ ClO_4^-$ Ber.: C 51,91 H 5,94 N 5,04
(305,7) Gef.: C 51,73 H 5,76 N 4,79

Analog erfolgen die Umsetzungen von 4-Brombutyl-phenyl-keton (36) mit primären Aminen. Als Lösungsmittel wird bei allen Synthesen Ethanol verwendet, um eine homogene Reaktionsführung zu erreichen.

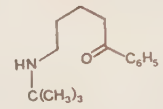
1-Methyl-2-phenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridin (8)



Sdp.: 59 °C (332 K) 0,13 Torr
Ausbeute: 63% d. Th. bez. auf 36

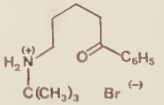
Bei den Umsetzungen von 36 mit tert.-Butylamin bzw. Anilin werden die offenkettigen 4-aminosubstituierten Phenylketone 65 b bzw. 66 b erhalten.

4-tert.-Butylaminobutyl-phenyl-keton (65 b)



Ausbeute:	6,77 g (58% d.Th. bez. auf 36)			
Sdp.:	150 °C (423 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)			
n_D^{20}:	1,5104 (gelbes Öl)			
IR-Spektrum:	1590 - 1570 cm^{-1} (vs, broad) : >C=O Keton (aromatisch)			
($CHCl_3$)	1600, 1581 cm^{-1} (medium) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,15 - 7,91	2H	m	2'-H und 6'-H
60 MHz, DMSO-d_6	7,75 - 7,4	3H	m	3'-H, 4'-H und 5'-H
	3,01	2H	"t"	4-H_2; durch D_2O-Austausch breites Triplett
	2,49	2H	"t"	1-H_2
	1,9 - 1,15	5H	m	2-H_2, 3-H_2 und -NHR austauschbar
	1,0	9H	s	$-C(CH_3)_3$
Massenspektrum:	234 (0,1; $M^+ + 1$), 233 (0,1; M^+), 218 (35; $M^+ - CH_3$),			
40 °C (313 K)	176 (15; $M^+ - C(CH_3)_3$), 161 (30; $M^+ - NHC(CH_3)_3$),			
	105 (100; $C_6H_5CO^+$), 86 (43; $(CH_3)_3CNH=CH_2^+$), 77 (51; $C_6H_5^+$)			
$C_{15}H_{23}NO$	Ber.: C 77,21	H 9,94	N 6,00	
(233,4)	Gef.: C 77,19	H 9,97	N 5,76	

N-tert.Butyl-(5-oxo-6-phenyl-pentyl)-ammonium-bromid (65 c)



Schmp.:	178 °C (451 K) weiße Nadeln aus Ethanol			
IR-Spektrum:	2300 cm^{-1} (s, broad) : $R_2NH_2^+$			
(KBr)	1685 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton (aromatisch)			
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,85 - 8,29	2H	breit	$R_2NH_2^+$ austauschbar
60 MHz, DMSO-d_6	8,15 - 7,91	2H	m	2'-H und 6'-H
	7,78 - 7,4	3H	m	3'-H, 4'-H und 5'-H
	3,4 - 2,75	4H	m	1-H_2 und 4-H_2
	2,0 - 1,55	4H	m	2-H_2 und 3-H_2
	1,35	9H	s	$-C(CH_3)_3$

Massenspektrum:	234 (0,1; M^+), 218 (23; {M^+-H} - CH_3), 161 (35;				
200 °C (473 K)	$M^+ - NH_2C(CH_3)_3$), 105 (100; $C_6H_5CO^+$), 86 (39;				
	$(CH_3)_3CNH{=}CH_2^+$), 77 (48; $C_6H_5^+$)				
$C_{15}H_{23}NO \cdot HBr$	Ber.:	C 57,33	H 7,70	N 4,46	
(314,3)	Gef.:	C 57,36	H 7,62	N 4,43	

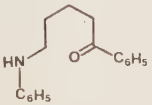
Das entsprechende Ammoniumperchlorat 65 c · $HClO_4$ {Schmp. 128 °C (401 K)} besitzt nahezu identische spektrale Daten, so daß auf eine zusätzliche Charakterisierung verzichtet werden kann.

Die Umsetzung von 4-Brombutyl-phenyl-keton (36) mit Anilin ergibt zwei Produkte, die säulenchromatographisch in 66 b und ein dialkyliertes Anilinderivat aufgetrennt werden können:

Säule: Ø 4 cm, Länge 150 cm

Sorbens: Kieselgel 60 (Merck), Korngröße 0,063 - 0,2 mm

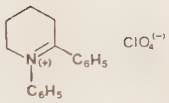
4-Anilinobutyl-phenyl-keton (66 b)



Schmp.:	118 °C (391 K) weiße Nadeln aus Ethanol				
IR-Spektrum:	3400 cm^{-1} (s) : R_2NH				
(KBr)	1680 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton (aromatisch)				
	1600 cm^{-1} (vs) : Aromat				
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,04 - 7,91	2H	m	C_6H_5CO- {	2'-H und 6'-H
80 MHz, DMSO-d_6	7,66 - 7,38	3H	m		3'-H, 4'-H und 5'-H
(vgl. S. 303)	7,15 - 6,95	2H	m	C_6H_5NH- {	2"-H und 6"-H
	6,59 - 6,38	3H	m		3"-H, 4"-H und 5"-H
	5,5	1H	"t"	-NRH austauschbar	
	3,14 - 2,91	4H	m	1-H_2 und 4-H_2	
	1,85 - 1,49	4H	m	2-H_2 und 3-H_2	

Massenspektrum:	253 (18; M^+), 235 (8; $M^+ - H_2O$), 234 (8; m/z 235 - H),				
100 °C (373 K)	106 (100; $C_6H_5NH{=}CH_2^+$), 77 (22; $C_6H_5^+$)				
$C_{17}H_{19}NO$	Ber.:	C 80,60	H 7,56	N 5,53	
(253,3)	Gef.:	C 80,63	H 7,69	N 5,44	

1,2-Diphenyl-3,4,5,6-tetrahydropyridinium-perchlorat (66 a)



Durch Zusatz von Perchlorsäure zur offenen Aminoketonform 66 b wird das cyclische Iminiumsalz gebildet:

Schmp.:	190 °C (463 K)	durchsichtige, leicht rötlich schimmernde Plättchen aus Ethanol		
IR-Spektrum: (KBr)	1635 cm^{-1} (s) : $\rangle C=N^+R_2$			
	1595 cm^{-1} (medium) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$ absol.	7,59 - 7,17	10 H	m	2x $-C_6H_5$
	4,30 - 4,24	2H	m	6-H_2
	3,45 - 3,39	2H	m	3-H_2
	2,36 - 2,30	4H	m	4-H_2 und 5-H_2

Auf Zusatz von 2 Tropfen 70proz. $HClO_4$ zu einer Messprobe des offenen Aminoketons 66 b in DMSO-d_6 kann die teilweise Cylisierung zu 66 a und die Bildung des offenkettigen Ammoniumions 66 c beobachtet werden. Es sind drei Formen nebeneinander erkennbar:

offenes Aminoketon	(ca. 5%)	66 b
offenes Ammoniumsalz	(ca. 35%)	66 c (*)
cyclisches Iminiumsalz	(ca. 60%)	66 a

Bei Wasserzusatz (D_2O) wird das Gleichgewicht stark auf die Seite des offenen Ammoniumsalzes 66 c verlagert; 66 a liegt dann nur noch zu ca. 7% vor.

Massenspektrum: 190 °C (463 K)	236 (17; M^+), 235 (60; M^+ - H), 234 (84; m/z 235 - H), 206 (29; m/z 234 - C_2H_4), 180 (45; $C_6H_5N{=}CC_6H_5^+$), 103 (40; $C_6H_5NC^+$), 77 (100; $C_6H_5^+$)			
$C_{17}H_{18}N]^+ ClO_4^-$ (335,8)	Ber.:	C 60,81	H 5,40	N 4,17
	Gef.:	C 60,77	H 5,46	N 4,24

Abbildung 15 auf der folgenden Seite zeigt die erhaltenen ^{1}H-NMR-Spektren von 4-Anilinobutyl-phenyl-keton (66 b) bei Perchlorsäurezusatz.

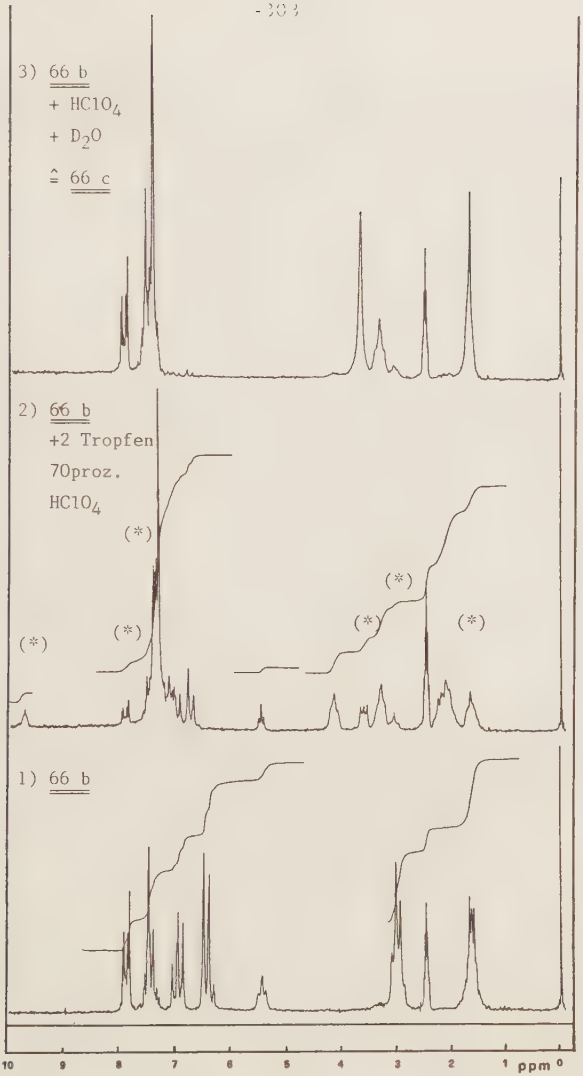


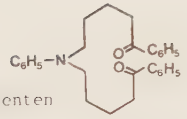
Abb. 15: ^{1}H-NMR-Spektren (80 MHz, DMSO-d_6, TMS) von

1) 4-Anilinobutyl-phenyl-keton (66 b)

2) 66 b nach Zugabe von 2 Tropfen 70proz. wäßriger $HClO_4$ zur Messprobe ; (*) Signale können der Form 66 c zugeordnet werden

3) 66 b nach Zugabe von D_2O zur Messprobe 2): 66 c

N,N-Bis-(5-oxo-5-phenyl-pentyl)-anilin



Erste der beiden durch SC-Trennung erhaltenen Komponenten

Schmp.: 87 °C (360 K) feiner, hell-beiger Kristallstaub aus Ethanol

IR-Spektrum: (KBr)
2960 - 2925 cm^{-1} (s, broad) : $-CH_2-$
1680 cm^{-1} (vs) : $\nu C=O$ Keton (konjugiert)
1610 - 1590 cm^{-1} : Aromat

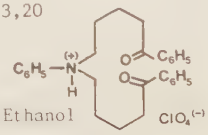
^1H-NMR-Spektrum: 80 MHz, DMSO-d_6

8,07 - 7,86	4H	m	$\{C_6H_5CO-$	2x 2'-H, 6'-H
7,74 - 7,38	6H	m		2x 3'-H, 4'-H, 5#-H
7,21 - 6,99	2H	m	$\{C_6H_5NH-$	2"-H, 6"-H
6,68 - 6,42	3H	m		3"-H, 4"-H, 5"-H
3,45 - 3,20	4H	"t"		2x $RN-CH_2-$
3,15 - 2,98	4H	"t"		2x $-CO-CH_2-$
1,83 - 1,45	8H	m		2x $R_2N-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-CO-$

Massenspektrum: 150 °C (423 K)
413 (23; M^+), 266 (42; $M^+ - C_6H_5CO(CH_2)_3$), 161 (84; m/z 266 - C_6H_5CO), 105 (100; $C_6H_5CO^+$), 77 (46; $C_6H_5^+$)

$C_{28}H_{31}NO_2$ (413,6)
Ber.: C 81,32 H 7,56 N 3,39
Gef.: C 81,04 H 7,66 N 3,20

N,N-Bis-(5-oxo-5-phenyl-pentyl)-anilinium-perchlorat



Schmp.: 145 °C (418 K) weiße Fasern aus Ethanol

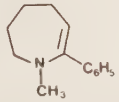
IR-Spektrum: (KBr)
2800 - 2350 cm^{-1} (broad) : R_3NH^+
1690 cm^{-1} (vs) : $\nu C=O$ Keton (aromatisch)
1600, 1580 cm^{-1} (weak) : Aromat

^1H-NMR-Spektrum: 80 MHz, DMSO-d_6

11,71 - 9,93	1H	sehr breit	R_3NH^+ austauschbar
8,03 - 7,70	6H	m	3x 2'-H und 6'-H
7,64 - 7,30	9H	m	3x 3'-H, 4'-H und 5'-H
3,76 - 3,39	4H	m	$RNH^+(-CH_2-)(-CH_2-)$
3,09 - 2,95	4H	m	2x $-CO-CH_2-$
1,77 - 1,36	8H	m	2x $R_2NH^+-CH_2-(CH_2)_2-CH_2-$

Massenspektrum:	414 (0,1; M^+), 423 (6; M^+ - H), 266 (9;				
150 °C (423 K)	M^+ - C_6H_5CO-$(CH_2)_3$), 161 (22; m/z 266 - C_6H_5CO),				
	160 (20), 159 (13), 106 (100; C_6H_5NH-CH_2^+),				
	105 (58; $C_6H_5CO^+$), 104 (31; C_6H_5N=CH_2^+), 77 (38;				
	$C_6H_5^+$)				
$C_{28}H_{31}NO \cdot HClO_4$	Ber.:	C 65,43	H 6,28	N 2,72	
(514,0)	Gef.:	C 65,14	H 6,45	N 2,67	

III) Darstellung von 1-Methyl-2-phenyl-4,5,6,7-tetrahydroazepin (32)



a) Grignardierung von N-Methyl-ε-caprolactam nach Lit.[123]:

Sdp.: 83 °C (356 K) / 0,01 Torr (Lit.[123] 150 - 160 °C / 20 Torr)

b) Kondensation von 5-Methylaminopentyl-phenyl-keton (32 b):

Darstellung von 32 b nach Lit.[103] durch Hg(II)-acetat - Dehydrierung von 1-Methyl-2-phenyl-perhydroazepin[103]:

Sdp.: 150 °C (423 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)
(Lit.[103] 160 °C / 0,2 Torr)

1,03 g (5 mmol) des Aminoketons 32 b werden in 50 ml absol. Benzol gelöst und mit 5 g Molekularsieb 5 Å (Merck Nr. 5705; Perlform 2mm) ca. 5 Std. bei Raumtemperatur belassen. Nach dieser Zeit ist die Carbonylbande bei 1690 cm^{-1} im IR-Spektrum verschwunden (vgl. S.315). Die Destillation (Kugelrohr) der eingeengten Lösung erbringt 0,72 g (77% d. Th.) Enamin 32.

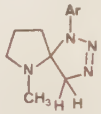
B) 1,3-Dipolare Cycloadditionen von 4-Nitrophenylazid (19) an cyclischenn Enaminen

In diesem Abschnitt werden die Additionen von 4-Nitrophenylazid an solche Enamine beschrieben, die in Substanz isolierbar sind; d.h. 5 - 8, 32, 47 und 49.

Allgemeine Vorschrift:

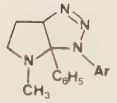
0,82 g (5 mmol) frisch sublimiertes 4-Nitrophenylazid (19) werden mit äquimolaren Mengen Enamin in 100 ml absol. Ether bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Addukt wird unter gelindem Erwärmen (ca. 50 °C (323 K)) in Methanol gelöst und rekristallisiert. Besonders labile Addukte werden durch Zusatz von Diisopropylether gefällt.

6-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-1,2,3,6-tetraaza-spiro[4,4]-nona-2-en (42)



Ansatz:	je 5 mmol 19 und 5			
Ausbeute:	1,06 g (81% d. Th.)			
Schmp.:	120 °C (393 K)	braun-gelbe Nadeln unter großen Verlusten aus Methanol		
IR-Spektrum: (KBr)	1630, 1600 - 1595 cm^{-1} (vs) : Aromat 1505 - 1470 cm^{-1} (s) : $-NO_2$ (konjugiert)			
^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6	8,4 - 8,05	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4-NO_2$
	7,9 - 7,5	2H	m	
	4,76; 4,07 (berechnet)	2H	dd	4-H_A und 4-H_B $J_{A,B}$=19 Hz
	3,2 - 2,65	2H	m	7-H_2
	2,5 - 1,7	4H	m	8-H_2 und 9-H_2
	1,90	3H	s	$\rangle$N-CH_3
Massenspektrum: 120 °C (393 K)	261 (0,1; M^+), 233 (5; $M^+ - N_2$), 232 (7; m/z 233 - H), 97 (100; M^+ - 19), 96 (56; m/z 97 - H), 57 (28; $CH_3NCH_2CH_2^+$), 43 (29; $CH_3N=CH_2^+$)			
$C_{12}H_{15}N_5O_2$ (261,3)	Ber.: C 55,16	H 5,79	N 26,80	
	Gef.: C 54,78	H 5,50	N 26,41	

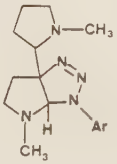
4-Methyl-3a-phenyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[2,3-d][1,2,3]-triazol (43)



Ansatz:	je 5 mmol 19 und 6			
Ausbeute:	1,41 g (87% d. Th.)			
Schmp.:	148 °C (421 K) u. Zers. braune Nadeln aus Methanol			
IR-Spektrum: (KBr)	1605 - 1575 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat 1520 - 1485 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)			
^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, $CDCl_3$	8,15 - 7,85	2H	"d"	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
	7,3 - 7,0	2H	"d"	
	7,37	6H	"s"	3a-C_6H_5
	4,98	1H	"t"	6a-H
	3,25 - 2,91	1H	m	5-H_a
	2,8 - 2,1	3H	m	5-H_b, 6-H_2
	2,40	3H	s	$\rangle$N-CH_3
Massenspektrum: 170 °C (443 K)	323 (0,1; M^+), 295 (1; $M^+ - N_2$), 294 (10; m/z 295 - H), 248 (9; m/z 294 - NO_2), 159 (100; M^+ - 19), 158 (49; m/z 159 - H), 118 (24; $C_6H_5C{\equiv}N{-}CH_3^+$), 105 (22; $C_6H_5CH{=}NH^+$), 43 (26; $CH_3N{=}CH_2^+$)			
$C_{17}H_{17}N_5O_2$ (323,4)	Ber.: C 63,15	H 5,30	N 21,66	
	Gef.: C 63,54	H 5,25	N 21,88	

Darstellung und Charakterisierung der Enaminaddukte 20 bzw. 21 vgl. S.283.

1',4-Dimethyl-6a-(2'-pyrrolidinyl)-3-(4-nitrophenyl)-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[2,3-d][1,2,3]triazol (56)



Ansatz:	0,83 g (5 mmol) frisch destilliertes 1,1'-Dimethyl-3-(2'-pyrrolidinyl)-4,5-dihydropyrrol[114] (47) werden mit 0,82 g (5 mmol) 19 in 50 ml Ether gelöst und über Nacht gerührt.
Ausbeute:	1,42 g (86% d. Th.)
Schmp.:	119 °C (392 K) gelbliche Fasern aus wenig Methanol

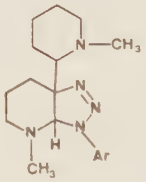
IR-Spektrum: (KBr)
1600 - 1585 cm^{-1} (vs) : Aromat
1520, 1495 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$

8,29 - 8,17	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
7,51 - 7,39	2H	m	
4,92	1H	s	3a-H
3,11 - 3,02	2H	m	5-H_2 (?)
2,95 - 2,69	1H	m	2'-H (?)
2,45	3H	s	$\rangle$N-CH_3 (?)
2,30	3H	s	$\rangle$N'-CH_3 (?)
2,54 - 2,02	4H	m	5'-H_2 und 6-H_2 (?)
1,95 - 1,64	4H	m	3'-H_2 und 4'-H_2

Massenspektrum: 140 °C (413 K)
302 (3; $M^+ - N_2$), 287 (2; m/z 302 - CH_3), 218 (2; m/z 302 - C_5H_7N), 84 (100; $C_5H_7N^+$), 42 (26; $CH_3N{=}CH^+$)

$C_{16}H_{22}N_6O_2$ (330,4)
Ber.: C 58,17 H 6,71 N 25,44
Gef.: C 57,58 H 6,64 N 25,16



1,4'-Dimethyl-7a-(2'-piperidyl)-3-(4-nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (57)

Ansatz:
0,97 g (5 mmol) frisch destilliertes 1,1'-Dimethyl-3-(2'-piperidyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin (49) werden mit 0,82 g (5 mmol) 19 in 50 ml absol. Ether gelöst und über Nacht gerührt.

Ausbeute:
1,41 g (79% d. Th.)

Schmp.:
115 °C (388 K) u. Zers. gelbliche Fasern aus Methanol oder Ethanol

IR-Spektrum: (KBr)
1600 - 1585 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat
1515 - 1480 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$

8,28 - 8,17	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
7,55 - 7,43	2H	m	
5,01	1H	s	3a-H
2,59	3H	s	$\rangle$N-CH_3 (?)
2,51	3H	s	$\rangle$N'-CH_3 (?)
2,93 - 1,36	15 H	m	Vielzahl unaufgelöster Multipletts mit Maxima bei 2,42 und 1,55 ppm

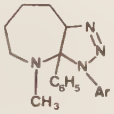
Massenspektrum:
120 °C (393 K)

330 (0,1; $M^+ - N_2$), 315 (0,1, m/z 330 - CH_3), 233 (16; m/z 330 - $CH_3NCH(CH_2)_4$), 194 (38; M^+ - 19), 136 (30; m/z 194 - $CH_3N-CH_2CH_3$), 137 (29; m/z 194 - $CH_3N-CH_2CH_2$), 123 (32; m/z 194 - $CH_3N(CH_2)_3$), 110 (50; m/z 194 - $CH_3NC_4H_7$), 98 (100;; $CH_3NCH(CH_2)_4^+$), 97 (31; $CH_3N=C(CH_2)_4^+$), 96 (28 m/z 194 - $CH_3NCH(CH_2)_4$)

$C_{18}H_{26}N_6O_2$ (358,4)

Ber.: C 60,32 H 7,31 N 23,44
Gef.: C 60,24 H 7,28 N 23,64

4-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-3a-phenyl-3a,5,6,7,8,8a-hexahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]azepin (44)



Ansatz: 0,94 g (5 mmol) 32 und 0,82 g (5 mmol) 19

Ausbeute: 1,12 g (64% d. Th.)

Schmp.: 144 °C (417 K) braun-gelbe Nadeln aus Methanol

IR-Spektrum: (KBr)
1605 - 1585 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat
1510, 1490 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$

8,18 - 8,06	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
7,67 - 7,47	2H	m	
7,45 - 7,33	5H	m	3a-C_6H_5
4,38; 4,36; 4,30; 4,27	1H	"dd"	8a-H; X-Teil des ABX-System
2,52	3H	s	$\rangle N-CH_3$
2,58 - 2,16	4H	m	5-H_2 und 8-H_2
1,77 - 1,55	4H	m	6-H_2 und 7-H_2

Massenspektrum:
160 °C (433 K)

323 (0,1; $M^+ - N_2$), 322 (0,1; $\{M^+ - N_2\} - H$), 280 (0,1; m/z 323 - $CH_3N=CH_2$), 225 (5; $C_6H_5-C=N-C_6H_5NO^+$), 187 (100; M^+ - 19), 186 (54; m/z 187 - H), 172 (30; m/z 187 - CH_3), 158 (24; m/z 172 - CH_2), 118 (31; $CH_3N\equiv C-C_6H_5^+$), 91 (18; $C_7H_7^+$), 77 (17; $C_6H_5^+$), 76 (16), 42 (22; $CH_3N\equiv CH^+$)

$C_{19}H_{21}N_5O_2$ (351,4)

Ber.: C 64,94 H 6,02 N 19,93
Gef.: C 65,02 H 6,06 N 20,14

Eine weitere Darstellungsvariante für 44 ausgehend von 5-Methylaminopentyl-phenyl-keton (32 b) wird auf S.314 beschrieben.

C) 1,3-Dipolare Cycloaddition von 4-Nitrophenylazid an nicht in Substanz isolierte cyclische Enamine

I) Umsetzungen von 1-Methyl-2-pyrrolin (46) bzw. 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (45) mit 4-Nitrophenylazid (19)

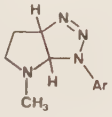
Variante B: DIBAH-Reduktion von Lactamen nach Müller[116]

6,7 mmol Lactam 51 bzw. 52 werden in 20 ml absol. Ether gelöst und unter Argonatmosphäre bei -75 °C (198 K) (CO_2/Aceton-Kühlbad) langsam mit 7,5 ml 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Toluol (Schering) versetzt. Nach 2 Std. Rühren der Lösung bei -75 bis -50 °C (198 - 223 K) wird der Reaktionsansatz bei -20 °C (253 K) auf überschüssige etherische Chlorwasserstofflösung gegeben (hergestellt durch Sättigen von absol. Ether mit wasserfreiem HCl-Gas). Hierbei darf die Innentemperatur nicht über -20 °C (253 K) ansteigen. Anschließend wird der Ansatz weitere 30 min. bei dieser Temperatur gerührt und und bei niedriger Temperatur zur Trockene eingeengt.
Der erhaltene Feststoff wird in 15 ml verd. HCl aufgenommen und auf -10 °C (263 K) gekühlt. Bei dieser Temperatur wird mittels 25proz. wäßriger NaOH-Lösung das Enamin in Freiheit gesetzt und sofort dreimal mit Ether extrahiert.
Die erhaltenen Etherextrakte werden auf frisch sublimiertes 4-Nitrophenylazid (19) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.
Die Addukte 53 bzw. 54 sind sehr labile Verbindungen, die sich Lösung schnell zersetzen (ca. 24 Std.) und auch in fester Form im Exsikkator aufbewahrt nach ca. 3 Wochen sich schwarz verfärben und deutliche Zeichen der Zersetzung aufweisen.

Variante D: Hg(II)-EDTA - Dehydrierung von 1-Methylpyrrolidin bzw. 1-Methyl-piperidin nach Claas[102]

Die Durchführung der Hg(II)-EDTA - Dehydrierung erfolgt entsprechend der Vorschrift[102] und ist ohne Probleme reproduzierbar.
Die quecksilberfreien Dehydrierungsansätze (jeweils 10 mmol der tertiären Amine) werden mit $CHCl_3$ im Verhältnis 1:1 (Volumenteile) versetzt. Der $CHCl_3$-Phase wird ein sehr großer Überschuß 4-Nitrophenylazid (19) (ca. 0,1 mol) zugesetzt. Das Zweiphasensystem wird mittels Ultraturrax-Rührer stark turbiniert (10.000 U/min.). In einem Guß werden 50 ml 25proz.

wäßrige NaOH-Lösung zugesetzt und weitere 20 min. hochtourig gerührt. Die $CHCl_3$-Phase wird anschließend getrocknet, eingeengt und der Feststoff mit Ether digeriert, um das überschüssige Azid zu entfernen. Es werden 3 bzw 2% d. Th. an Addukt 53 bzw. 54 erhalten.



4-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,5,6,6a-tetrahydropyrrolo[2,3-d]-[1,2,3]triazol (53)

Ausbeute:	Variante B: 360 mg Rohprodukt (22% d. Th.)			
	Variante D: 50 mg Rohprodukt (3% d. Th.)			
Schmp.:	97 °C (370 K) u. Zers.			braunes, amorphes Pulver; kann nicht unzersetzt umgefällt werden
IR-Spektrum: (KBr)	1590 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat			
	1510 - 1480 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$ (vgl. S. 312)	8,3 - 8,19	2H	m	{ AA'BB' - $C_6H_4NO_2$
	7,91 - 7,60	2H	m	
	5,1 - 4,8	2H	m	3a-H und 6a-H
	3,0 - 2,75	1H	m	5-H_a { sehr stark aufgespaltene Multipletts
	2,60 - 2,12	1H	m	5-H_b
	2,06 - 1,35	2H	m	6-H_2
	1,74	3H	s	$\rangle$N-CH_3
Massenspektrum: 190 °C (463 K)	219 (13; $M^+ - N_2$), 218 (15; m/z 219 - H), 148 (26; $O_2NC_6H_4NC^+$), 138 (60; $O_2NC_6H_4NH_2^+$), 108 (79; m/z 138 - NO), 97 (26; m/z 219 - $O_2NC_6H_4$), 93 (49; m/z 108 - NH_2), 84 (83; $CH_3N{=}CH(CH_2)_3^+$), 65 (100; $C_5H_5^+$), 43 (70; $CH_3N{=}CH_2^+$)			
$C_{11}H_{13}N_5O_2$ (247,3)	Ber.: C 53,43	H 5,30	N 28,32	
	Gef.: C 52,64	H 5,80	N 27,77	

Die Probe für die Elementaranalyse stellt das Rohprodukt der Umsetzung dar, das in Diisopropylether digeriert wurde. Da 53 nicht unzersetzt umkristallisiert werden kann, erklärt dies die relativ großen Abweichungen der Werte.

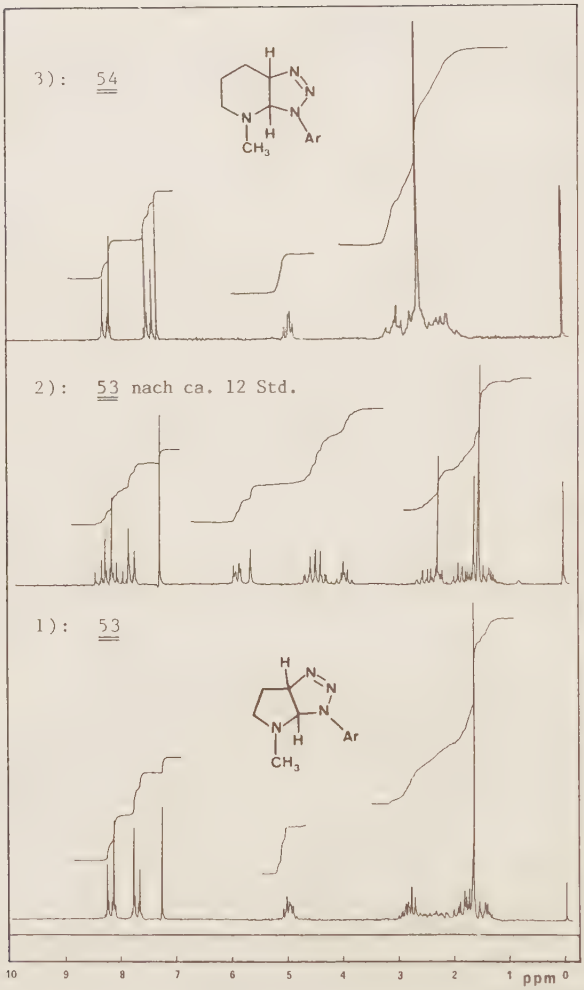
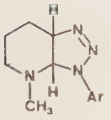


Abbildung 16: ^{1}H-NMR-Spektren (80 MHz, $CDCl_3$, TMS) von

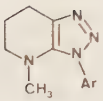
1) Addukt 53 direkt nach dem Lösen vermessen
2) Addukt 53 vermessen nach ca. 12 Std. in Lösung ($CDCl_3$)
3) Addukt 54 zum Vergleich



4-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pyridin (54)

Ausbeute:	Variante B: 280 mg Rohprodukt (16% d. Th.)				
	Variante D: 35 mg Rohprodukt (2% d. Th.)				
Schmp.:	120 °C (393 K) u. Zers.				
	Substanz kann nicht unzersetzt umkristallisiert werden; Ausfällen aus $CHCl_3$ durch Zusatz von Diisopropylether				
IR-Spektrum:	1590 cm^{-1} (vs) : Aromat				
(KBr)	1515 - 1490 cm^{-1} (s, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)				
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,22 - 8,0	2H	m	{ AA'BB'	$-C_6H_4NO_2$
80 MHz, $CDCl_3$	7,65 - 7,30	2H	m		
(vgl. S. 312)	5,14 - 4,90	2H	m	3a-H und 7a-H	
	3,32 - 2,82	2H	m	$5\text{-}H_2$	
	2,78 - 1,73	4H	m	$6\text{-}H_2$ und $7\text{-}H_2$	
	2,68	3H	s	$\rangle N\text{-}CH_3$	
Massenspektrum:	Zeigt analoge Fragmentierung wie 57 nach der Abspaltung des N-Methyl-piperidyl-Restes				
105 °C (378 K)	233 (9; $M^+ - N_2$), 232 (8; m/z 233 - H), 186 (6; m/z 232 - NO_2), 110 (44; m/z 232 - $O_2NC_6H_4$), 98 (100; $CH_3NCH(CH_2)_4^+$), 97 (37; M^+ - 19), 96 (45; $CH_3N{=}CH\text{-}CH(CH_2)_3^+$), 84 (19; m/z 98 - CH_2), 82 (23; m/z 96 - CH_2), 70 (20; m/z 84 - CH_2), 68 (36; m/z 82 - CH_2), 42 (77; $CH_3N{=}CH_2^+$)				
$C_{12}H_{15}N_5O_2$	Ber.: C 55,16	H 5,79	N 26,80		
(261,3)	Gef.: C 55,34	H 5,70	N 26,96		

Da die Addukte 53 bzw. 54 in Lösung relativ instabil sind, wurde versucht, auf oxidativem Weg zu den stabileren Triazolen zu gelangen. Analog Huisgen[11] kann nur 54 mit Erfolg oxidiert werden:



4-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,3]triazolo-[4,5-b]pyridin (181)

100 ml Aceton werden ca. 10 Tage unter portionsweisem Zusatz von $KMnO_4$ bei Raumtemperatur gerührt, bis die violette Färbung bestehen bleibt. Das frisch destillierte Aceton kann dann als Lösungsmittel für die Oxidation verwendet werden.

100 mg Addukt 54 werden in 50 ml obig behandelten Acetons gelöst und mit 0,5 g $KMnO_4$ versetzt. Nach 18 Std. Rühren bei Raumtemperatur ist kein 54 mehr nachweisbar, dafür kann dc-chromatographisch ausschließlich 181 nachgewiesen werden.

Überschüssiges $KMnO_4$ wird mit Methanol reduziert und die über Filtercel geklärte Lösung eingeengt. Umkristallisation des Rückstandes ergibt aus Ethanol gelbe Kristalle vom Schmp. 170 °C (443 K). Der Mischschmelzpunkt mit einer authentischen Probe zeigt keine Depression; weiterhin stimmen die erhaltenen spektroskopischen Daten überein.

Die Charakterisierung von 181 erfolgt auf S.353.

II) Umsetzungen der ω-Methylamino-ketone 58 b bzw. 32 b in-situ mit 4-Nitrophenylazid (19)

5 mmol des betreffenden ω-Methylamino-ketons werden in 100 ml absol $CHCl_3$ oder Benzol gelöst und mit 5 g Molekularsieb 5 Å (Merck 5705, Perlform 2mm) versetzt. Nach ca. 5 Std. Stehen bei Raumtemperatur ist im IR-Spektrum die Carbonylbande des Ketons nicht mehr nachweisbar (vgl. Abbildung nächste S.).

Nach 5 Std. werden 1,64 g (10 mmol) frisch sublimiertes 4-Nitrophenylazid (19) zugesetzt und weiter über Nacht bei Raumtemperatur belassen.

Nach Entfernen des Molekularsiebs und des Lösungsmittels fällt auf Etherzusatz zum Rückstand das jeweilige Addukt aus (70 bzw. 44).

Das erhaltene Addukt 44 ergibt mit einer authentischen Probe einen Mischschmelzpunkt ohne Depression {144 °C (417 K)}; die spektroskopischen Eigenschaften sind ebenfalls identisch. Zur Charakterisierung der Substanz vgl. S. 309.

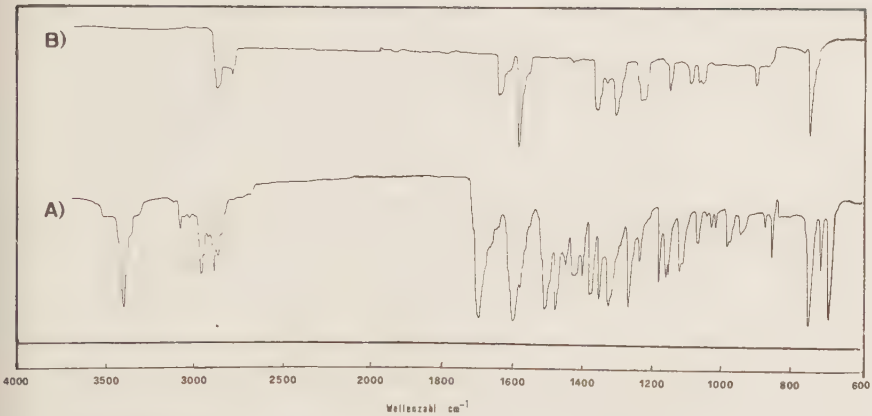


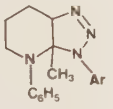
Abbildung 17:

IR-Spektrum von 6-Anilino-hexan-2-on (58 b) (Benzol / Benzol)

A) ohne Molekularsieb

B) mit Molekularsieb nach 4 Std.

3a-Methyl-4-phenyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin (70)



Ausbeute:	0,91 g (54% d. Th. bez. auf 58)			
Schmp.:	98 °C (371 K)	braune Flocken durch Umfällen aus Diisopropylether		
IR-Spektrum: (KBr)	1630, 1600 cm^{-1} (s, vs) : Aromat			
	1505 - 1470 cm^{-1} (s, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	8,22 - 8,0	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
	6,71 - 6,50	2H	m	
	7,40 - 6,90	5H	m	4-C_6H_5
	4,35	1H	"t"	7a-H
	3,65 - 3,52	1H	"t"	5-H_a
	3,15 - 2,94	1H	"t"	5-H_b
	2,82 - 1,65	4H	m	6-H_2 und 7-H_2 als Vielzahl unaufgelöster Multipletts
	1,76	3H	s	3a-CH_3

Massenspektrum:
100 °C (373 K)

309 (0,1; $M^+ - N_2$), 199 (12), 173 (100; $M^+ - \underline{19}$), 172 (99; m/z 173 - H), 158 (45; m/z 172 - CH_2), 144 (28; m/z 158 - CH_2), 130 (49; m/z 144 - CH_2), 118 (35; $C_6H_5N{\equiv}C\text{-}CH_3^+$), 108 (28), 104 (23; $C_6H_5N{\equiv}C^+$), 90 (33; $C_6H_4N^+$), 77 (60; $C_6H_5^+$), 65 (53; $C_5H_5^+$), 63 (65), 51 (37)

$C_{18}H_{19}N_5O_2$
(337,4)

Ber.: C 64,08 H 5,68 N 20,76
Gef.: C 63,49 H 5,68 N 20,38

Kapitel 6

A) Darstellung der Ausgangsverbindungen

1) Z-substituierte Aminoethenderivate

4-Dimethylamino-3-buten-2-on (74)

Darstellung nach Lit.[126]

Sdp.: 97 °C (370 K) / 13 Torr (Lit.[126] 120 °C / 18 Torr)

3-Dimethylamino-acrylsäureethylester (75)

Darstellung in Analogie zu Lit.[126]

Sdp.: 122 °C (395 K) / 15 Torr

3-Dimethylamino-acrylsäurenitril (76)

Darstellung in Analogie zu Lit.[127] unter Verwendung von Dimethylformamid-dimethylacetal (Ausb.: 70%)

Sdp.: 137 °C (410 K) / 17 Torr

48 °C (321 K) / 0,1 Torr (Lit.[207] 47 - 48 °C / 0,1 Torr)

n_D^{20}: 1,5330 (Lit.[127, 207] ohne Angabe)

N,N-Dimethyl-2-nitroethenylamin (77)

Darstellung nach Lit.[128]

Schmp.: 104 °C (377 K) aus Isopropanol (Lit.[128] 104 °C)

2) Z-substituierte 2-Amino-propenderivate

4-Dimethylamino-3-penten-2-on (100)

Darstellung nach Lit.[133]

Sdp.: 105 °C (378 K) / 0,1 Torr (Lit.[208] 117 - 118 °C / 0,1 Torr)

Schmp.: 46 °C (319 K) aus Ether (Lit.[208] 47 - 48 °C)

3-Dimethylamino-crotonsäureethylester (104)

Darstellung nach Lit.[133]

Sdp.: 132 °C (405 K) / 15 Torr (Lit.[133] 135 °C / 18 Torr)

3-Amino-crotonsäurenitril (110)

Darstellung nach Lit.[132]

Schmp.: 52 °C (325 K) aus Ether (Lit.[132] 55 °C)

---

207) A.J. Papa, J. Org. Chem. 31, 1426 (1966)

208) G. Opitz und E. Tempel, Liebigs Ann. Chem. 699, 681 (1966)

N,N-Dimethyl-1-methyl-2-nitroethenylamin (111)

Darstellung nach Lit.[131]

Schmp.: 60 °C (333 K)

3-Amino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (113)

Darstellung nach Lit.[134]

Schmp.: 160 °C (433 K) aus $CHCl_3$ (Lit.[134] 163 °C)

5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexan-1-on (114)

Darstellung nach Lit.[134]

Schmp.: 153 °C (426 K) aus Aceton (Lit.[134] 154 - 155 °C)

5,5-Dimethyl-3-dimethylamino-2-cyclohexen-1-on (115)

Darstellung nach Lit.[134]

Schmp.: 100 °C (373 K) aus Cyclohexan (Lit.[134] 102 °C)

2-Benzoylmethylen-1-methyl-pyrrolidin (119)

Darstellung nach Lit.[135]

Schmp.: 80 °C (353 K) aus Diisopropylether (Lit.[135] 86 °C)

2-Benzoylmethylen-1-methyl-piperidin (120)

Darstellung nach Lit.[135]; vgl. weiterhin S. 342

Schmp.: 68 °C (341 K) aus Diisopropylether

3) Z-substituierte 1-Amino-propenderivate

N,N-Dimethyl-2-nitropropenylamin (121)

Darstellung nach Lit.[128]

Schmp.: 78 °C (351 K) aus CCl_4 (Lit.[128] 78 °C)

4-Amino-3-methyl-3-buten-2-on (122)

Darstellung nach Lit.[126, 137]

Schmp.: 110 °C (383 K) aus Benzol (Lit.[126] 112 °C)

3-Methyl-4-methylamino-3-buten-2-on (123)

Darstellung nach Lit.[126]

Sdp.: 45 °C (318 K) / 0,01 Torr

Schmp.: 56 °C (329 K) (Lit.[126] 58 °C)

4-Dimethylamino-3-methyl-3-buten-2-on (124)

Darstellung nach Lit.[126]

Schmp.: 55 °C (328 K) (Lit.[126] 55 °C)

2-Piperidinomethylen-cyclopentan-1-on (125)

Darstellung in Analogie zu Lit.[126] aus 2-Hydroxymethylen-cyclopentan-1-on und Piperidin in absol. Ethanol durch Rühren der Lösung über Nacht.

Sdp.: 203 °C (476 K) / 13 Torr

n_D^{20}: 1,5929 gelbes Öl

2-Piperidinomethylen-cyclohexan-1-on (126)

Darstellung analog 125 aus 2-Hydroxymethylen-cyclohexan-1-on

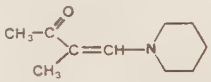
Schmp.: 75 °C (348 K) aus Diisopropylether

2-Piperidinomethylen-cycloheptan-1-on (127)

Darstellung analog 125 aus 2-Hydroxymethylen-cycloheptan-1-on

Sdp.: 138 °C (411 K) / 0,5 Torr

3-Methyl-4-piperidino-3-buten-2-on (128)



Darstellung kann auf zwei Wegen erfolgen:

A) nach Lit.[126]

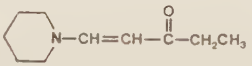
B) durch Acylierung von 1-Propenyl-piperidin:
Frisch destilliertes 1-Propenyl-piperidin[138] wird nach Lit.[139] mit absol. Acetylchlorid/Triethylamin acyliert.
Das erhaltene Destillat (Mischung aus 128 und 129) wird in Ether solange mit 4-Nitrophenylazid (19) versetzt, bis 129 nicht mehr nachweisbar (DC) ist. Die Destillation des Filtrates ergibt 128:

Sdp.: 152 °C (425 K) / 15 Torr (Lit.[126] 155 - 158 °C / 16 Torr)

Sdp.: 85 °C (358 K) / 0,01 Torr

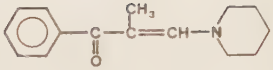
n_D^{20}: 1,5514 gelbes Öl

1-Piperidino-1-penten-3-on (129)



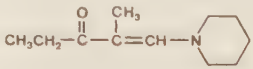
Analog Lit.[141 - 143] durch Ethinylierung von Propanal in fl. NH_3 mit Na, Oxidation des erhaltenen Alkinols mit CrO_3/Aceton und Michael-Addition von Piperidin an das Ethinylethylketon.

Sdp.: 183 °C (456 K) / 13 Torr

2-Methyl-1-phenyl-3-piperidino-2-propen-1-on (130) 

Zu einer Lösung aus 6,25 g (0,05 mol) 1-Propenyl-piperidin und 6,07 g (0,06 mol) absol. Triethylamin in 100 ml. absol. Toluol werden bei Raumtemperatur 8,43 g (0,06 mol) frisch destilliertes Benzoylchlorid gelöst in 50 ml absol. Toluol langsam über Nacht zugetropft. Nach der hydrolytischen Aufarbeitung und Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein braun-gelber Rückstand, der aus Diisopropylether rekristallisiert wird.

Schmp.:	90 °C (363 K)	farblose Nadeln		
Ausbeute:	5,15 g (45% d. Th. bez. auf das Enamin)			
IR-Spektrum:	1625 cm^{-1} (s) : >C=O Keton (konjugiert)			
(KBr)	1580 - 1550 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum:	7,3	5H	"s"	C_6H_5
60 MHz, $CDCl_3$	6,85	1H	s	3-H
	3,34	4H	m	2x $N-CH_2-CH_2-$ (2'-H_2, 6'-H_2)
	2,08	3H	s	2-CH_3
	1,58	6H	m	$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (3'-H_2, 4'-H_2, 5'-H_2)
Massenspektrum:	229 (19; M^+), 212 (81), 124 (23; $M^+ - C_6H_5CO$),			
100 °C (373 K)	105 (27; $C_6H_5CO^+$), 84 (37; $NC_5H_{10}^+$), 77 (100; $C_6H_5^+$)			
$C_{15}H_{19}NO$	Ber.: C 78,56	H 8,35	N 6,11	
(229,3)	Gef.: C 78,45	H 8,27	N 5,87	

2-Methyl-1-piperidino-1-penten-3-on (131) 

Analog zur Darstellung von 130:

Ansatz:	5,55 g (0,06 mol) Propionylchlorid
	6,07 g (0,06 mol) Triethylamin
	6,25 g (0,05 mol) 1-Propenyl-piperidin
Ausbeute:	5,25 g (58% d. Th. bez. auf das Enamin)
Sdp.:	170 °C (443 K) / 13 Torr
n_D^{20} :	1,5439 sich schnell braun färbendes Öl
Schmp.:	43 °C (316 K) nach längerem Stehen farblose lange Spieße aus Petrolether 40/60

IR-Spektrum: (Film)	1670 - 1540 cm^{-1} (vs, broad) : $\rangle C{=}O$ -Enaminon gekoppelte Schwingungen			
^1H-NMR-Spektrum: 60 MHz, $CDCl_3$	7,18	1H	s	1-H
	3,4	4H	m	2x $N\text{-}\underline{CH_2}\text{-}CH_2$- (2'-$H_2$, 6-$H_2$)
	2,51	2H	q	$-CO\text{-}\underline{CH_2}\text{-}CH_3$ (4-H_2); $J_{A,B}$=7 Hz
	1,91	3H	s	2-CH_3
	1,63	6H	m	$-CH_2\text{-}\underline{CH_2}\text{-}\underline{CH_2}\text{-}\underline{CH_2}\text{-}CH_2$- (3'-$H_2$, 4'-$H_2$, 5'-$H_2$)
	1,1	3H	t	$-CO\text{-}CH_2\text{-}\underline{CH_3}$ (5-H_3); $J_{A,B}$=7 Hz
Massenspektrum: 35 °C (308 K)	181 (11; M^+), 152 (36; $M^+ - C_2H_5$), 124 (16; $M^+ - CO\text{-}C_2H_5$), 84 (100; $NC_5H_{10}^+$)			
$C_{11}H_{19}NO$ (181,3)	Ber.: C 72,88	H 10,57	N 7,73	
	Gef.: C 73,00	H 10,44	N 7,75	

5,5-Dimethyl-2-dimethylaminomethylen-cyclohexan-1,3-dion (132)

Darstellung nach Lit.[209]

Schmp.: 92 °C (365 K) nach Sublimation (Lit.[209] 92-92,5 °C)

4) Z-substituierte 2-Amino-2-butenderivate

4-Amino-3-methyl-3-penten-2-on (143)

Darstellung analog zu Lit.[207]

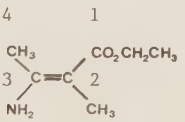
Schmp.: 105 °C (378 K)

3-Methyl-4-methylamino-3-penten-2-on (144)

Darstellung analog 104

Schmp.: 35 °C (308 K)

3-Amino-2-methyl-crotonsäureethylester (146)



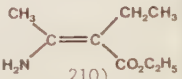
Darstellung analog 104

Schmp.: 52 °C (325 K) weiße Nadeln aus n-Hexan
sublimierbar bei Raumtemperatur
i. Vak. der Ölpumpe
selbst unter Feuchtigkeitsausschluß
tritt rasch Zersetzung ein

209) Z. Arnold und M. Kornilov, Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 645 (1964)

IR-Spektrum:	3410, 3305 cm^{-1} (vs) : $-NH_2$			
(KBr gegen KBr)	1670 - 1619 cm^{-1} (vs, broad) : $\rangle C{=}O$ Ester (konjugiert)			
^1H-NMR-Spektrum:	7,35	2H	sehr breit	$-NH_2$ austauschbar
60 MHz, DMSO-d_6	4,0	2H	q	$-COO-\underline{CH_2}-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	1,89	3H	s	$2-CH_3$
	1,68	3H	s	$3-CH_3$
	1,19	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$; $J_{A,B}$=7 Hz
^{13}C-NMR-Spektrum:	170,81	s		$-\underline{C}OO-CH_2-CH_3$ (C-1)
20 MHz, $CDCl_3$	156,44	s		C-3
	88,88	s		C-2
	58,89	t		$-COO-\underline{C}H_2-CH_3$
	21,11	q		C-4
	14,65	q		$-COO-CH_2-\underline{C}H_3$
	12,41	q		C-2 $\underline{C}H_3$
Massenspektrum:	143 (72; M^+), 128 (5; $M^+ - CH_3$), 114 (23; $M^+ - C_2H_5$),			
40 °C (313K)	98 (100; $M^+ - OC_2H_5$), 70 (43; m/z 98 - CO), 69 (78;			
	m/z 70 - H)			
$C_7H_{13}NO_2$	Ber.: C 58,72	H 9,15	N 9,78	
(143,2)	Gef.: C 58,39	H 8,89	N 9,37	

3-Amino-2-ethyl-crotonsäureethylester (161)



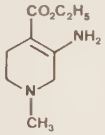
Darstellung aus 2-Ethyl-acetessigsäureethylester (EGA) analog Lit.[210] durch Einleiten von NH_3-Gas unter Zusatz von NH_4NO_3.

Schmp.:	55 °C (328 K)	weiße Nadeln aus n-Hexan
		sublimierbar bei 50 °C (323 K) / 15 Torr

IR-Spektrum:	3420, 3305 cm^{-1} (vs, s) : $-NH_2$			
(KBr gegen KBr)	1650 - 1600 cm^{-1} (vs, broad) : $\rangle C{=}O$ Ester (konjugiert)			
^1H-NMR-Spektrum:	7,2	2H	sehr breit	$-NH_2$ austauschbar
60 MHz, DMSO-d_6	4,05	2H	q	$-COO-\underline{CH_2}-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	1,9	2H	q	$2-\underline{CH_2}-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	1,65	3H	s	$3-\underline{CH_3}$
	1,18	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$; $J_{A,B}$=7 Hz
	0,9	3H	t	$2-CH_2-\underline{CH_3}$; $J_{A,B}$=7 Hz

210) V. Prelog und U. Geyer, Helv. Chim. Acta 28, 1677 (1945)

Massenspektrum:	157 (31; M^+), 142 (52; $M^+ - CH_3$), 112 (38; $M^+ -$				
45 °C (318 K)	OC_2H_5), 96 (73; m/z 112 - NH_2), 55 (41; $C_3H_5N^+$),				
	42 (100; $CH_2=C=NH_2^+$)				
$C_8H_{15}NO_2$	Ber.:	C 61,12	H 9,62	N 8,91	
(157,2)	Gef.:	C 61,04	H 9,42	N 8,77	



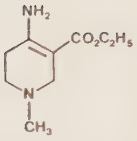
3-Amino-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-carbonsäure-ethylester (160)

Die Darstellung erfolgt analog Lit.[211] aus 1-Methyl-3-oxo-piperidin-4-carbonsäureethylester (228), NH_3-Gas und p-Toulosulfonsäure in Toluol unter azeotropen Bedingungen.

Sdp.:	130 °C (403 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)			
Schmp.:	69 °C (342 K) weiße Nadeln aus n-Hexan			
IR-Spektrum:	3380 cm^{-1} (vs) : $-NH_2$			
(KBr gegen KBr)	1660, 1635 cm^{-1} (vs, vs) : $>C=O$ Ester (konjugiert)			
^{1}H-NMR-Spektrum:	5,96	2H	sehr breit	$-NH_2$ austauschbar
60 MHz, $CHCl_3$	4,12	2H	q	$-COO-\underline{CH_2}-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	2,96	2H	s	2-H_2
	2,6 - 2,1	4H	m	5-H_2 und 6-H_2
	2,3	3H	s	N-CH_3
	1,25	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$; $J_{A,B}$=7 Hz

Massenspektrum:	184 (65; M^+), 158 (48), 141 (100; $M^+ - CH_2=NCH_3$),				
50 °C (323 K)	113 (68; m/z 141 - C_2H_4), 112 (71; m/z 141 - C_2H_5),				
	87 (61), 85 (48; m/z 113 - CO), 83 (60), 69 (87;				
	$NH_2-C_4H_5^+$), 45 (96; $C_2H_5O^+$), 43 (82; $CH_2=NCH_3^+$)				
$C_9H_{16}N_2O_2$	Ber.:	C 58,67	H 8,75	N 15,20	
(184,2)	Gef.:	C 58,57	H 8,79	N 15,19	

211) Organikum, S. 425, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1974



4-Amino-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäure-ethylester (159)

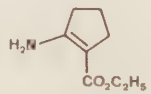
Die Darstellung erfolgt analog 160 aus 1-Methyl-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureethylester[212].

Sdp.:	150 °C (423 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)			
Schmp.:	58 °C (331 K) weiße Nadeln aus n-Hexan			
IR-Spektrum: (KBr gegen KBr)	3400 cm^{-1} (s, broad) : $-NH_2$			
	1670, 1620 cm^{-1} (s,s) : $\rangle C{=}O$ Ester (konjugiert)			
^1H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6	7,05	2H	sehr breit	$-NH_2$ austauschbar
	4,0	2H	q	$-COO-\underline{CH_2}-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	2,93	2H	s	$2-H_2$
	2,4 - 2,05	4H	m	$5-H_2$ und $6-H_2$
	2,21	3H	s	$N-CH_3$
	1,16	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$; $J_{A,B}$=7 Hz

Massenspektrum: 40 °C (313 K)

184 (25; M^+), 183 (21; $M^+ - H$), 155 (41; $M^+ - C_2H_5$), 137 (84), 129 (44; $M^+ - CH_3NCH_2CH_2$), 128 (50; m/z 183 - $CH_3N{=}C{=}CH_2$), 111 (55; $M^+ - CO_2C_2H_5$), 96 (38; m/z 111 - CH_3), 84 (43; m/z 111 - HCN), 70 (31; $CH_3N{=}CHCH_2\overset{+}{C}H_2$), 58 (63; $CH_3NCH_2\overset{+}{C}H_3$), 44 (88; $\overset{+}{C}O_2$), 43 (100; $CH_2{=}N\overset{+}{C}H_3$), 42 (100; $CH_2{=}N\overset{+}{C}H_2$)

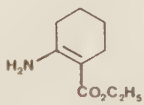
$C_9H_{16}N_2O_2$ (184,2)	Ber.:	C 58,67	H 8,75	N 15,20	
	Gef.:	C 58,68	H 8,86	N 15,23	



2-Amino-1-cyclopenten-1-carbonsäureethylester (155)

Darstellung nach Lit.[213] unter Zusatz von NH_4NO_3.

Schmp.: 59 °C (332 K) (Lit.[213] 59 °C)



2-Amino-1-cylohexen-1-carbonsäureethylester (157)

Darstellung nach Lit.[213] unter Zusatz von NH_4NO_3.

Schmp.: 73 °C (346 K) (Lit.[213] 75 °C)

---

212) Organikum, S. 521, 560, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1974

213) B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 78, 2873 (1956)

Kontrolle der Regiochemie der Umsetzungen von 4-Nitrophenylazid (19) mit Z-substituierten Dimethylaminoethen-Derivaten 74 - 77

Die Regiochemie der Additionen wurde am Beispiel des 3-Dimethylamino-crotonsäurenitrils (76) überprüft:

A) Die Umsetzung von Acrylnitril mit 4-Nitrophenylazid (19) führt nach Huisgen[11] zu 4-Cyan-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro[1,2,3]triazol:

Schmp.: 108 °C (381 K) ohne Umkristallisation
nach ca. 60 Tagen Umsetzung
(Lit.[11] 120 °C)

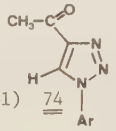
Das ^{1}H-NMR-Spektrum der erhaltenen Substanz zeigt, daß ein Teil des Adduktes sich bereits in das 2-Cyan-1-(4-nitrophenyl)-aziridin durch N_2-Abspaltung umgesetzt hat (ca. 20%).

B) Analog der Vorschrift von Huisgen[11] kann das erhaltene Rohprodukt mittels $KMnO_4$/Aceton zum 4-Cyan-1-(4-nitrophenyl)-[1,2,3]triazol (80) oxidiert werden.
Das Reaktionsprodukt weist in allen verwendeten Fließmitteln den gleichen R_f-Wert wie die Vergleichsprobe auf, ist gaschromatographisch identisch und besitzt dieselben spektroskopischen Eigenschaften.

B) 1,3-Dipolare Cycloadditionen mit 4-Nitrophenylazid an Z-substituierte Enamine

1) Reaktionen mit Z-substituierten Ethenderivaten 74 - 77

Äquimolare Mengen Enamin und frisch sublimiertes 4-Nitrophenylazid (19) werden in absol. Ether über Nacht gerührt, das gebildete Produkt abfiltriert und rekristallisiert.



4-Acetyl-1-(4-nitrophenyl)-[1,2,3]triazol (78)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,57 g (5 mmol) 74

Ausbeute: 1,16 g (quantitativ)

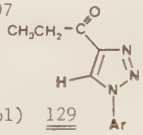
Schmp.: 228 °C (501 K) farblose Nadeln aus Ethanol

IR-Spektrum: (KBr)
3130 cm^{-1} (s) : =CH-Triazol
1690 - 1680 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton (konjugiert)
1600 cm^{-1} (s) : Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum:	9,68	1H	s	5-H
80 MHz, DMSO-d_6	8,55 - 8,23	4H	m	$-C_6H_4NO_2$
	2,64	3H	s	$-CO-CH_3$

Massenspektrum: 232 (19; M^+), 204 (19; $M^+ - N_2$), 189 (100; $M^+ - COCH_3$),
160 °C (433 K) 143 (59; m/z 189 - NO_2)

$C_{10}H_8N_4O_3$ Ber.: C 51,73 H 3,47 N 24,13
(232,2) Gef.: C 51,29 H 3,39 N 23,97



4-Propionyl-1-(4-nitrophenyl)-[1,2,3]triazol (141)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,84 g (5 mmol) 129

Ausbeute: 1,23 g (quantitativ)

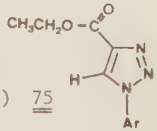
Schmp.: 220 °C (493 K) farblose Nadeln aus Ethanol

IR-Spektrum: 3150 cm^{-1} (s) : =CH-Triazol
(KBr) 1690 - 1680 cm^{-1} (s) : >C=O Keton (konjugiert)
1600 cm^{-1} (s) : Aromat
1540 - 1500 cm^{-1} (s, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum:	9,6	1H	s	5-H
60 MHz, DMSO-d_6	8,5 - 8,1	4H	m	$-C_6H_4NO_2$
	3,1	2H	q	$-CO-CH_2-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	1,15	3H	t	$-CO-CH_2-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz

Massenspektrum: 246 (12; M^+), 218 (13; $M^+ - N_2$), 217 (12; $M^+ - C_2H_5$),
150 °C (423 K) 189 (91; $M^+ - C_2H_5CO^+$), 143 (90; m/z 189 - NO_2),
57 (100; $C_2H_5CO^+$)

$C_{11}H_{10}N_4O_3$ Ber.: C 53,66 H 4,09 N 22,75
(246,2) Gef.: C 53,46 H 4,03 N 22,35



1-(4-Nitrophenyl)-[1,2,3]triazol-4-carbonsäureethylester (79)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,72 g (5 mmol) 75

Ausbeute: 1,31 g (quantitativ)

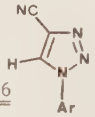
Schmp.: 195 °C (468 K) weiße Nadeln aus Ethanol

IR-Spektrum: 3122 cm^{-1} (medium) : =CH-Triazol
(KBr) 1710 cm^{-1} (vs) : >C=O Ester (konjugiert)
1600 cm^{-1} (medium) : Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum:	9,7	1H	s	5-H
80 MHz, DMSO-d_6	8,54 - 8,24	4H	m	$-C_6H_4NO_2$
	4,38	2H	q	$-COO-\underline{CH_2}-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	1,35	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$; $J_{A,B}$=7 Hz

Massenspektrum: 262 (7; M^+), 217 (10; $M^+ - C_2H_5O$), 189 (66; $M^+ - CO_2C_2H_5$),
140 °C (413 K) 162 (100; m7z 189 - N_2), 143 (75; m/z 189 - NO_2),
76 (57; $C_6H_4^+$)

$C_{11}H_{10}N_4O_4$	Ber.:	C 50,39	H 3,84	N 21,37
(262,2)	Gef.:	C 50,20	H 3,81	N 21,30



4-Cyan-1-(4-nitrophenyl)-[1,2,3]triazol (80)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,48 g (5 mmol) 76
werden in Ether 120 Std. gerührt.

Ausbeute: 0,86 g (80% d. Th.)

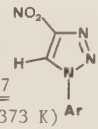
Schmp.: 170 °C (443 K) weiße Nadeln aus Ethanol

IR-Spektrum: 3155 cm^{-1} (medium) : =CH-Triazol
(KBr) 2260 cm^{-1} (medium) : -CN
1620 - 1600 cm^{-1} (medium) : Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum:	9,93	1H	s	5-H
80 MHz, DMSO-d_6	8,61 - 8,13	4H	m	$-C_6H_4NO_2$

Massenspektrum: 215 (16; M^+), 187 (26; $M^+ - N_2$), 157 (40; m/z 187 - NO),
130 °C (403 K) 141 (100; m/z 187 - NO_2), 114 (98; m/z 141 - HCN),
76 (60; $C_6H_4^+$)

$C_9H_5N_5O_2$	Ber.:	C 50,24	H 2,43	N 32,55
(215,2)	Gef.:	C 50,08	H 2,42	N 32,49



4-Nitro-1-(4-nitrophenyl)-[1,2,3]triazol (81)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,58 g (5 mmol) 77
werden 90 Std. in Ethanol erhitzt: 100 °C (373 K)

Ausbeute: 0,29 g (25% d. Th.)

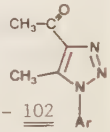
Schmp.: 203 °C (476 K) weiße Nadeln aus Ethanol

IR-Spektrum: 1610 cm^{-1} (medium) : Aromat
(KBr) 1530 - 1500 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum:	10,23	1H	s	5-H
80 MHz, DMSO-d_6	8,59 - 8,26	4H	m	$-C_6H_4NO_2$

Massenspektrum: 235 (10; M^+), 189 (14; $M^+ - NO_2$), 149 (100; $O_2NC_6H_4NCH^+$), 150 °C (423 K) 122 (19; m/z 149 - HCN), 103 (41; m/z 149 - NO_2), 76 (37; $C_6H_4^+$)

$C_8H_5N_5O_4$	Ber.:	C	40,86	H	2,14	N 29,78
(235,2)	Gef.:	C	41,32	H	2,15	N 29,66



4-Acetyl-5-methyl-1-(4-nitrophenyl)-[1,2,3]triazol (103)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 5 mmol der Enamine 98 - 102

Ausbeute: quantitativ

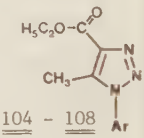
Schmp.: 145 °C (418 K) weiße Nadeln aus Aceton

IR-Spektrum: 1680 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton (konjugiert)
(KBr) 1600 cm^{-1} (s) : Aromat
1530 - 1515 cm^{-1} (vs; broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum:	8,58 - 8,40	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
80 MHz, DMSO-d_6	8,07 - 7,92	2H	m	
	2,65	3H	s	$5-CH_3$
	2,59	3H	s	$-CO-CH_3$

Massenspektrum: 246 (23; M^+), 203 (18; $M^+ - CH_3CO$), 175 (38; m/z 203 - N_2), 129 (23; {m/z 176 - H} - NO_2), 76 (31; $C_6H_4^+$), 120 °C (393 K) 43 (100; CH_3CO^+)

$C_{11}H_{10}N_4O_3$	Ber.:	C	53,66	H	4,09	N 22,75
(246,2)	Gef.:	C	53,41	H	4,15	N 22,76



5-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-[1,2,3]triazol-4-carbonsäure-ethylester (109)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 5 mmol der Enamine 104 - 108

Ausbeute: quantitativ

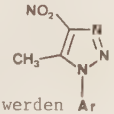
Schmp.: 185 °C (458 K) weiße Spieße aus Aceton

IR-Spektrum: 1720 cm^{-1} (vs) : >C=O Ester (konjugiert)
(KBr)

^{1}H-NMR-Spektrum:	8,61 - 8,29	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
80 MHz, DMSO-d_6	8,07 - 7,75	2H	m	
	4,34	2H	q	$-COO-\underline{CH_2}-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	2,58	3H	s	$5-CH_3$
	1,33	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$; $J_{A,B}$=7 Hz

Massenspektrum: 276 (28; M^+), 203 (31; $M^+ - CO_2C_2H_5$), 175 (38; m/z 203 - N_2), 129 (63; {m/z 176 - H} - NO_2), 117 (53; $C_6H_4NCCH_3^+$), 76 (100; $C_6H_4^+$)
190 °C (463 K)

$C_{12}H_{12}N_4O_4$ (276,3) Ber.: C 52,17 H 4,38 N 20,28
Gef.: C 52,29 H 4,40 N 20,40



5-Methyl-4-nitro-1-(4-nitrophenyl)-[1,2,3]triazol (112)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,65 g (5 mmol) 111 werden 40 Std. auf 100 °C (373 K) in Ethanol erhitzt

Ausbeute: 0,47 g (38% d. Th.)

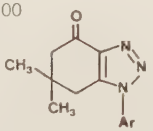
Schmp.: 150 °C (423 K) farblose Würfel aus Ethanol

IR-Spektrum: 1600 cm^{-1} (medium) : Aromat
(KBr) 1550 - 1500 cm^{-1} (very broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum:	8,75 - 8,20	2H	m	{ -AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
80 MHz, DMSO-d_6	8,10 - 7,68	2H	m	
	2,67	3H	s	$5-CH_3$

Massenspektrum: 249 (11; M^+), 163 (71; $CH_3CNC_6H_4NO_2^+$), 117 (100; m/z 163 - NO_2), 76 (79; $C_6H_4^+$)
150 °C (423 K)

$C_9H_7N_5O_4$ (249,2) Ber.: C 43,38 H 2,83 N 28,11
Gef.: C 43,35 H 2,79 N 28,00



6,6-Dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,3]-benzotriazol-4-on (116)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,84 g (5 mmol) 115 werden 60 Std. auf 100 °C (373 K) in Ethanol erhitzt

Ausbeute: 0,34 g (24% d. Th.)

Schmp.: 220 °C (493 K) weiße feine Kristallite aus Aceton

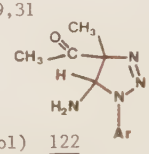
IR-Spektrum: (KBr)
1705 - 1690 cm^{-1} (vs, broad) : >C=O Keton (konjugiert)
1600 cm^{-1} (s) : Aromat
1530 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, DMSO-d_6

8,56 - 8,44	2H	m	{ AA'BB' - $C_6H_4NO_2$
8,09 - 7,98	2H	m	
3,09	2H	s	5-H_2
2,52	2H	s	7-H_2 verdeckt durch DMSO
1,07	6H	s	6-H_2

Massenspektrum: 150 °C (423 K)
286 (8; M^+), 174 (100; {$M^+ - N_2$} - $OC-CH_2-C(CH_3)_2$), 128 (35; m/z 174 - NO_2), 76 (48; $C_6H_4^+$)

$C_{14}H_{14}N_4O_3$ (286,3)
Ber.: C 58,73 H 4,93 N 19,57
Gef.: C 58,44 H 4,78 N 19,31



4-Acetyl-5-amino-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-[1,2,3]triazol (133)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,5 g (5 mmol) 122

Ausbeute: 1,02 g (78% d. Th.)

Schmp.: 130 °C (403 K) gelbe Rhomben aus Methanol

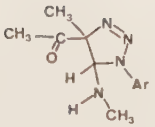
IR-Spektrum: (KBr)
3390, 3840 cm^{-1} (weak) : RNH_2
1720 cm^{-1} (s) : >C=O Keton

^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6

8,4 - 8,05	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
7,75 - 7,5	2H	m	
5,35	1H	breit	5-H
2,75	2H	breit	5-NH_2 austauschbar
2,21	3H	s	4-CO-CH_3
1,57	3H	s	4-CH_3

Massenspektrum: 170 °C (443 K)
235 (15; $M^+ - N_2$), 192 (39; {$M^+ - N_2$} - CH_3CO), 43 (100; CH_3CO^+)

$C_{11}H_{13}N_5O_3$ (263,3)
Ber.: C 50,19 H 4,98 N 26,60
Gef.: C 50,00 H 4,72 N 26,24



4-Acetyl-4-methyl-5-methylamino-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro[1,2,3]triazol (134)

Ansatz:	0,82 g (5 mmol) 19 und 0,57 g (5 mmol) 123
Ausbeute:	1,25 g (90% d. Th.)
Schmp.:	85 °C (358 K) blaß-gelbe Nadeln aus Methanol
IR-Spektrum: (KBr)	3300 cm^{-1} (medium) : R_2NH 1680 cm^{-1} (s) : >C=O Keton 1600 - 1590 cm^{-1} (vs) : Aromat 1500 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, $CDCl_3$

8,35 - 8,0	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
7,65 - 7,3	2H	m	
5,44	1H	breites s	5-H
2,29	3H	s	4-CO-CH_3
2,05	3H	s	5-NH-CH_3
2,00	1H	breites s	5-NH-CH_3 austauschbar
1,66	3H	s	4-CH_3

Massenspektrum: 130 °C (403 K)

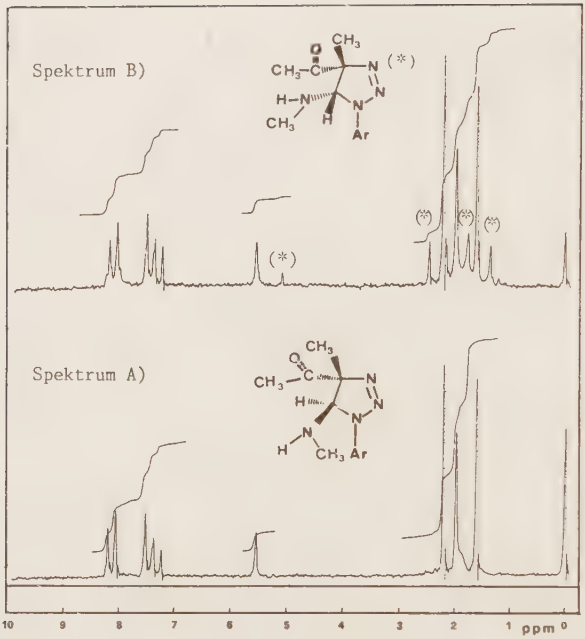
249 (10; $M^+ - N_2$), 206 (13; $\{M^+ - N_2\} - CH_3CO$), 113 (22; M^+ - 19), 98 (31; m/z 113 - CH_3), 56 (100; $NC_3H_6^+$)

$C_{12}H_{15}N_5O_3$ (277,3)	Ber.:	C	51,98	H	5,45	N 25,26
	Gef.:	C	52,04	H	5,57	N 24,84

Bei der Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Azidaddition an die Enaminone 122 - 127 konnten die erhaltenen Ergebnisse bestätigt werden. Bei der in-situ-Umsetzung von 123 mit 19 beweist das ^{1}H-NMR-Spektrum die Bildung isomerer Addukte 134 (vgl. folgende Seite).

Bei keiner weiteren Umsetzung konnten cis/trans - isomere Addukte beobachtet werden.

Der Argumentation Texier[153] folgend kann das zu tieferem Feld verschobene 5-H Signal der trans-Form zugeordnet werden. Somit könnte für die isomerenfreien Addukte mit Methin-Resonanzen von $\delta \geq 5$ ppm eine trans-Konfiguration nahegelegt werden, die durch die Möglichkeit einer Wasserstoffbrückenbindung zusätzlich thermodynamisch begünstigt wäre.

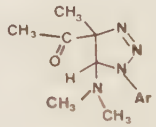


^{1}H-NMR-Spektren: 60 MHz, $CDCl_3$

A) reines trans - 134

B) cis/trans - 134

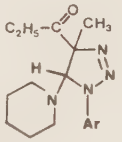
(*): Signale der cis-Form



4-Acetyl-5-dimethylamino-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro[1,2,3]triazol (135)

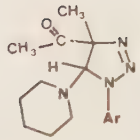
Ansatz:	0,82 g (5 mmol) 19 und 0,64 g (5 mmol) 124			
Ausbeute:	1,0 g (70% d. Th.)			
Schmp.:	70 °C (343 K) gelbe Fasern aus Methanol			
IR-Spektrum: (KBr)	1720 - 1710 cm^{-1} (s, broad) : >C=O Keton 1600 cm^{-1} (vs) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, $CDCl_3$	8,33 - 8,05	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
	7,75 - 7,35	2H	m	
	5,46	1H	s	5-H
	2,31	6H	s	$N(CH_3)_3$
	2,19	3H	s	4-CO-CH_3
	1,69	3H	s	4-CH_3

Massenspektrum:	263 (0,1; $M^+ - N_2$), 220 (12; m/z 263 - CH_3CO),
100 °C (373 K)	205 (14; m/z 220 - CH_3), 159 (53), 146 (27),
	113 (68; {M^+ - 19} - CH_2), 98 (82; m/z 113 - CH_3),
	45 (82; $NH(CH_3)^+$), 43 (100; CH_3CO^+)
$C_{13}H_{17}N_5O_3$	Ber.: C 53,60 H 5,88 N 24,04
(291,3)	Gef.: C 53,29 H 5,57 N 23,77



4-Methyl-1-(4-nitrophenyl)-5-piperidino-4-propionyl-4,5-dihydro-[1,2,3]triazol (136)

Ansatz:	0,82 g (5 mmol) 19 und 0,91 g (5 mmol) 131			
Ausbeute:	1,42 g (82% d. Th.)			
Schmp.:	127 °C (400 K) gelbliche watteähnliche Fasern aus Methanol oder Ethanol			
IR-Spektrum:	1710 cm^{-1} (vs) : C=O Keton			
(KBr)	1580 cm^{-1} (vs) : Aromat			
	1510 - 1490 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$ (konjugiert)			
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,4 - 8,1	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
60 MHz, $CDCl_3$	7,7 - 7,4	2H	m	
	5,4	1H	s	5-H
	2,55	2H	q	$-CO-CH_2-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz zum Teil überlagert
	2,5	4H	m	2'-H_2 und 6'-H_2
	1,65	3H	s	4-CH_3
	1,4	6H	m	3'-H_2, 4'-H_2 und 5'-H_2
	1,01	3H	t	$-CO-CH_2-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
Massenspektrum:	317 (0,1; $M^+ - N_2$), 316 (0,2; {$M^+ - N_2$} - H),			
110 °C (383 K)	288 (0,1; {$M^+ - N_2$) - C_2H_5), 260 (17; {$M^+ - N_2$} - C_2H_5CO),			
	233 (21; {$M^+ - N_2$} - NC_5H_{10}), 232 (21; m/z 233 - H),			
	205 (24); 152 (100; {M^+ - 19} - C_2H_5), 84 (96; $NC_5H_{10}^+$)			
$C_{17}H_{23}N_5O_3$	Ber.: C 59,12 H 6,71 N 20,28			
(345,4)	gef.: C 58,91 H 6,44 N 20,35			



4-Acetyl-4-methyl-1-(4-nitrophenyl)-5-piperidino-4,5-dihydro[1,2,3]triazol (142)

Ansatz:	0,82 g (5 mmol) 19 und 0,84 g (5 mmol) 128			
Ausbeute:	1,42 g (86% d. Th.)			
Schmp.:	92 °C (365 K) gelbliche Stäbchen aus Methanol			
IR-Spektrum: (KBr)	1725 cm^{-1} (s) : >C=O Keton 1595 - 1585 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, $CDCl_3$	8,31 - 8,05	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
	7,65 - 7,35	2H	m	
	5,4	1H	s	5-H
	2,7 - 2,3	4H	m	2'-H_2 und 6'-H_2
	2,25	3H	s	4-CO-CH_3
	1,65	3H	s	4-CH_3
	1,6 - 1,2	6H	m	3'-H_2, 4'-H_2 und 5'-H_2

Massenspektrum: 100 °C (373 K)

303 (0,1; $M^+ - N_2$), 302 (0,1; $\{M^+ - N_2\} - H$), 288 (0,1; $\{M^+ - N_2\} - CH_3$), 260 (17; $\{M^+ - N_2\} - CH_3CO$), 219 (10; $\{M^+ - N_2\} - NC_5H_{10}$), 152 (30; $\{M^+ - 19\} - CH_3$), 150 (48; $\{M^+ - 19\} - OH$), 84 (95; $NC_5H_{10}^+$), 43 (100; CH_3CO^+)

$C_{16}H_{21}N_5O_3$ (331,4)	Ber.:	C	57,99	H	6,39	N 21,13
	Gef.:	C	57,60	H	6,35	N 20,87

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die in-situ Umsetzung von

a) 4-Amino-3-buten-2-on - Derivaten (82 - 89)

b) 3-Amino-acrylsäureestern (90 - 97)

mit 4-Nitrophenylazid (19) zu den Triazolen 78 bzw. 79.

Nach Benary[126, 137] wird Aceton bzw. Essigsäureethylester in absol. Ether mit stöchiometrischen Mengen Natrium und Ameisensäureethylester in das Natriumsalz des Formylacetons bzw. Formylessigesters überführt.

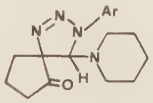
Das getrocknete Salz wird in Ethanol gelöst und mit äquimolaren Mengen des jeweiligen Aminhydrochlorids über Nacht gerührt. Bei Einsatz der aromatischen

Amine verkürzt sich die Reaktionszeit durch ca. 3 stdg. Erhitzen unter Rückfluß. Kann kein formyliertes Edukt mehr nachgewiesen werden (DC) (spätestens nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemperatur), werden äquimolare Mengen frisch sublimiertes 4-Nitrophenylazid (19) zugefügt.
In keinem Fall ist bei den eingesetzten Enaminen (82 - 89 bzw. 90 - 97) die Bildung eines isolierbaren Primäradduktes nachweisbar; es kann nur das Triazol 78 bzw. 79 detektiert werden.

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die in-situ Umsetzung von
a) 4-Amino-3-penten-2-on - Derivaten (98 - 102)
b) 3-Amino-crotonsäureethylestern (104 - 108)
mit 4-Nitrophenylazid (19) zu den Triazolen 103 bzw. 109

2,4-Pentandion bzw. 3-Oxo-butansäureethylester (Acetessigester) werden mit überschüssigem Amin (Molverhältnis 1:1,5) in absol. $CHCl_3$ oder Benzol in Gegenwart von 5 Å Molekularsieb (Merck 5705, Perlform 2 mm) ca. 1 Woche bei Raumtemperatur belassen. Nach dieser Zeit kann IR-spektroskopisch eine genügend hohe Konzentration an Enaminon festgestellt werden.
Nach dem Entfernen des Molekularsiebes tritt auf Zusatz von frisch sublimiertem 4-Nitrophenylazid (19) spontane Amineliminierung ein.
Es kann kein Primäraddukt nachgewiesen werden, sondern ausschließlich die Bildung der Triazole 103 bzw 109.

3-(4-Nitrophenyl)-4-piperidino-1,2,3-triaza-spiro[4,4]-nona-1-en-6-on (138)

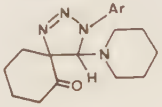


Ansatz:	0,82 g (5 mmol) 19 und 0,9 g (5 mmol) 125
Ausbeute:	1,58 g (92% d. Th.)
Schmp.:	154 °C (427 K) braun-gelbes Pulver aus Ethanol
IR-Spektrum: (KBr)	1740 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton (Fünfring)
	1590 cm^{-1} (vs) : Aromat
	1500 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum:	8,3 - 8,0	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
60 MHz, $CDCl_3$	7,6 - 7,3	2H	m	
	4,96	1H	s	4-H
	2,8 - 2,1	10 H	m	7-H_2, 8-H_2, 9-H_2 und 2'-H_2, 6'-H_2
	1,6 - 1,2	6H	m	3'-H_2, 4'-H_2 und 5'-H_2

Massenspektrum: 315 (0,1; $M^+ - N_2$); 179 (100; M^+ - 19), 150 (77; m/z 179 - C_2H_5), 84 (75; $NC_5H_{10}^+$)

$C_{17}H_{21}N_5O_3$	Ber.:	C	59,46	H	6,16	N 20,40
(343,4)	Gef.:	C	59,74	H	6,02	N 20,54



3-(4-Nitrophenyl)-4-piperidino-1,2,3-triaza-spiro[4,5]-deca-1-en-6-on (139)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,97 g (5 mmol) 126

Ausbeute: 1,59 g (89% d. Th.)

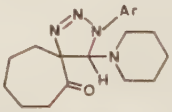
Schmp.: 147 °C (420 K) gelbe Nadeln aus Ethanol

IR-Spektrum: (KBr)
1700 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton (Sechsring)
1590 cm^{-1} (vs) : Aromat
1520 - 1485 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum:	8,32 - 8,20	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
80 MHz, $CDCl_3$	7,59 - 7,28	2H	m	
	4,96	1H	s	4-H
	2,8 - 1,24	18 H	m	unaufgelöste Multipletts

Massenspektrum: 329 (0,1; $M^+ - N_2$), 328 (0,1; {$M^+ - N_2$} - H), 232; 18 $O_2NC_6H_4NCNC_5H_{10}^+$), 193 (31; M^+ - 19), 176 (55); 164 (29; M^+ - 126), 150 (37; m/z 193 - CH_3CO), 84 (100; $NC_5H_{10}^+$)

$C_{18}H_{23}N_5O_3$	Ber.:	C	60,49	H	6,49	N 19,60
(357,4)	Gef.:	C	60,13	H	6,45	N 19,30



3-(4-Nitrophenyl)-4-piperidino-1,2,3-triaza-spiro[4,6]-undec-1-en-6-on (140)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 1,04 g (5 mmol) 127

Ausbeute: 1,49 g (80% d. Th.)

Schmp.:	145 °C (418 K) gelbe Spieße aus Ethanol
IR-Spektrum: (KBr)	1700 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton 1600 - 1590 cm^{-1} (vs) : Aromat 1510 - 1490 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)
^1H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	8,35 - 8,16 2H m { AA'BB' $-C_6H_4NO_2$ 7,56 - 7,37 2H m 4,86 1H s 4-H 2,89 - 1,15 20 H m unaufgelöste Multipletts
Massenspektrum: 140 °C (413 K)	343 (0,1; $M^+ - N_2$), 342 (0,1; $\{M^+ - N_2\} - H$), 232 (30; $O_2NC_6H_4NCNC_5H_{10}^+$), 207 (26; M^+ - 19), 190 (54; m/z 207 - OH), 164 (46; M^+ - 127), 84 (100; $NC_5H_{10}^+$)
$C_{19}H_{25}N_5O_3$ (371,4)	Ber.: C 61,44 H 6,78 N 18,86 Gef.: C 61,26 H 6,50 N 18,89

Umsetzungen von 4-Amino-3-methyl-3-penten-2-on (143) bzw. 3-Methyl-4-methylamino-3-penten-2-on (144) mit 4-Nitrophenylazid (19): 4-Nitroacetanilid (150)

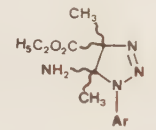
Ansatz:	0,82 g (5 mmol) 19 und 5 mmol 143 bzw. 144 werden in absol. Ethanol unter Rückfluß erhitzt bis kein 19 mehr nachweisbar (DC) ist. Der eingeengte Rückstand kristallisiert beim Abkühlen und wird aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute:	0,62 g (69% bez. auf 19) bei Einsatz von 143 0,51 g (57% bez. auf 19) bei Einsatz von 144
Schmp.:	215 °C (488 K) weiße watteähnliche Fasern aus Ethanol oder Wasser

Alle erhaltenen Daten stimmen mit einer authentischen Probe von 150 überein:

IR-Spektrum: (KBr gegen KBr)	3310, 3290 cm^{-1} (vs) : -NH Carbonsäureamid 1680 cm^{-1} (vs) : >C=O Carbonsäureamid 1575 - 1555 cm^{-1} (vs, broad) : -NH (Beugeschwingung) 1515 - 1485 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)
^1H-NMR-Spektrum: 80 MHz, DMSO-d_6	10,54 1H s -NH-CO- austauschbar 8,27 - 8,15 2H m { AA'BB' $-C_6H_4NO_2$ 7,90 - 7,76 2H m 2,12 3H s $-NH-CO-CH_3$

Massenspektrum: 180 (24; M^+), 138 (82; $M^+ - CH_2=C=O$), 122 (16;
140 °C (413 K) $M^+ - CH_3CONH$), 108 (77; $NH_2C_6H_4O^+$), 92 (32;
m/z 108 - NH_2), 80 (19; m/z 108 - CO), 65 (35;
m/z 80 - NH), 64 (23; $C_5H_4^+$), 43 (100; CH_3CO^+)

$C_8H_8N_2O_3$ Ber.: C 53,33 H 4,48 N 15,55
(180,2) Gef.: C 53,46 H 4,43 N 15,70



5-Amino-4,5-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydro-
[1,2,3]triazol-4-carbonsäureethylester (152)

Ansatz: 0,82 g (5 mmol) 19 und 0,72 g (5 mmol) 146

Ausbeute: 0,97 g (63% d.Th.)

Schmp.: 115 °C (388 K) kann nicht unzersetzt umgefällt oder
umkristallisiert werden

IR-Spektrum: 3400, 3330 cm^{-1} (medium) : $-NH_2$
(KBr) 1750 - 1735 cm^{-1} (vs, broad) : >C=O Ester
1600 cm^{-1} (vs) : Aromat
1510 - 1480 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum:

80 MHz, DMSO-d_6	8,34 - 8,15	4H	m	{ 2x AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
	7,92 - 7,64	4H	m	
	4,32 - 4,01	4H	q	2x $-COO-\underline{CH_2}-CH_3$
	2,95	2H	s	5-NH_2 austauschbar
	2,79	2H	s	5-NH_2 austauschbar
	1,64	3H	s	$-CH_3$
	1,51	3H	s	$-CH_3$
	1,45	3H	s	$-CH_3$
	1,32	3H	s	$-CH_3$
	1,23	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$
	1,18	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$

Massenspektrum: 279 (0,1; $M^+ - N_2$), 278 (0,1; {$M^+ - N_2$} - H), 250 (5;
120 °C (393 K) {$M^+ - N_2$} - C_2H_5), 206 (32; {$M^+ - N_2$} - $CO_2C_2H_5$),
179 (20; $O_2NC_6H_4NCH_3CNH_2^+$), 164 (45; M^+ - 146), 163 (84;
m7z 179 - NH_2), 143 (68; M^+ - 19), 136 (29; m/z 164 - N_2),
117 (38; m/z 179 - NO_2), 98 (79; m/z 143 - OC_2H_5),

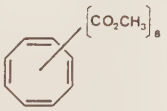
70 (75; m/z 98 - CO), 42 (100; $CH_2=C=O^+$)

$C_{13}H_{17}N_3O_4$	Ber.:	C 50,81	H 5,58	N 22,79
(307,3)	Gef.:	C 50,42	H 5,56	N 22,29

Umsetzung des Gemisches 152 mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (153): Bildung von Cyclooctatetraen-octacarbonsäureoctamethylester

---

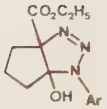
Cyclooctatetraen-octacarbonsäureoctamethylester (154)



500 mg 152 werden in 5 g Acetylendicarbonsäuredimethylester gelöst und 5 Std. auf 100 °C (373 K) erhitzt. Gasvolumetrisch kann eine sehr geringe Gasentwicklung beobachtet werden.
Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Esters {Kugelrohr, max. Temp. 50 °C (323 K)} und Anreiben des Rückstands mit Methanol können 1,5 g farblose Substanz isoliert werden.

Schmp.:	98 °C (371 K)	farblose Flocken aus Methanol		
IR-Spektrum: (KBr gegen KBr)	1750 - 1710 cm^{-1} (vs, broad) : νC=O Ester			
^{1}H-NMR-Spektrum:	4,88	12 H	s	4x -COO-CH_3
60 MHz, $CDCl_3$	4,78	3H	s	-COO-CH_3
	4,71	3H	s	-COO-CH_3
	4,66	3H	s	-COO-CH_3
	4,59	3H	s	-COO-CH_3
Massenspektrum:	568 (3; M^+), 509 (6; $M^+ - CO_2CH_3$), 241 (30),			
150 °C (423 K)	134 (17), 111 (12), 105 (43), 59 (100; $CO_2CH_3^+$)			

$C_{24}H_{24}O_{16}$	Ber.:	C 50,71	H 4,26	
(568,5)	Gef.:	C 50,33	H 4,32	



6a-Hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-3a,6a-dihydro-cyclopenta[d]-[1,2,3]triazol-3a-carbonsäureethylester (162)

Ansatz: 5 mmol 19 werden mit 5 mmol Cyclopentan-2-on-1-carbonsäureethylester (156) (EGA) in Ether gerührt; es tritt bereits nach kurzer Zeit (ca. 30 min.) Fällung von 162 ein.

Ausbeute: 1,45 g (91% d. Th.)

Schmp.: 137 °C (410 K) beige-farbene Fasern aus Ethanol; in Methanol erfolgt Umesterung zu 163

IR-Spektrum: (KBr gegen KBr)
3200 cm^{-1} (very broad) : -OH
1740 cm^{-1} (vs) : >C=O Ester
1590 cm^{-1} (vs) : Aromat
1510 - 1480 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$ (konjugiert)

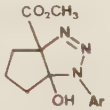
^1H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6

8,5 - 8,05	2H	m	{ AA'BB'	$-C_6H_4NO_2$
7,9 - 7,5	2H	m		
7,36	1H	breit	6a-OH	austauschbar
4,15	2H	q	3a-COO-CH_2-CH_3	
2,9 - 1,5	6H	m	4-H_2, 5-H_2 und 6-H_2 z. Teil durch DMSO überlagert	
1,2	3H	t	3a-COO-CH_2-CH_3	

Massenspektrum: 292 (0,1; $M^+ - N_2$), 275 (0,1; $\{M^+ - N_2\}$ - OH), 263 (0,1; $\{M^+ - N_2\} - C_2H_5$), 247 (0,1; $\{M^+ - N_2\} - OC_2H_5$), 236 (0,1), 219 (12; $\{M^+ - N_2\} - CO_2C_2H_5$), 56 (100; $CH_2CH_2CO^+$)

$C_{14}H_{16}N_4O_5$ (320,3)

Ber.:	C	52,50	H	5,04	N	17,49
Gef.:	C	52,27	H	4,92	N	17,12



6a-Hydroxy-1-(4-nitrophenyl)-3a,6a-dihydro-cyclopenta[d]-[1,2,3]triazol-3a-carbonsäuremethylester (163)

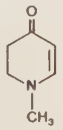
Durch Umkristallisation von 162 aus ca. 50 °C (323 K) warmen Methanol.

Schmp.: 156 °C (429 K) farblose durchsichtige Würfel aus Methanol

IR-Spektrum:	3240 - 3190 cm^{-1} (medium, broad) : -OH			
(KBr gegen KBr)	1745 cm^{-1} (vs) : $\diagdown$C=O Ester			
	1595 cm^{-1} (vs) : Aromat			
	1515 - 1490 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$			
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,4 - 8,1	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
60 MHz, DMSO-d_6	7,8 - 7,5	2H	m	
	7,4	1H	s	6a-OH austauschbar
	3,7	3H	s	3a-COO-CH_3
	2,4 - 1,5	6H	m	4-H_2, 5-H_2 und 6-H_2 zum Teil durch DMSO überlagert
Massenspektrum:	278 (0,1; $M^+ - N_2$), 261 (0,1; {$M^+ - N_2$} - OH),			
150 °C (423 K)	247 (0,1; {$M^+ - N_2$} - OCH_3), 222 (23; {$M^+ - N_2$} - CH_2CH_2CO), 219 (33; {$M^+ - N_2$} - CO_2CH_3), 162 (100; m/z 222 - CO_2CH_3), 55 (85; CH_2=CH-CO^+)			
$C_{13}H_{14}N_4O_5$	Ber.: C 50,98	H 4,61	N 18,29	
(306,3)	Gef.: C 50,94	H 4,69	N 18,22	

C) Cyclische Enaminonderivate 164 - 172

1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridon-4 (164)

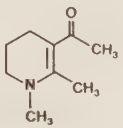


Darstellung nach Lit.[102] durch Hg(II)-EDTA - Dehydrierung von 1-Methyl-piperidon-4.

Sdp.: 100 °C (373 K) / 0,05 Torr (Kugelrohr)
(Lit.[102] 102 °C / 0,7 Torr)

n_D^{20}: 1,5775 (Lit.[102] 1,5779)

3-Acetyl-1,2-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (165)



Darstellung analog zu 130 und 128 durch Acylierung von 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (7).

Ausbeute: 5,19 g (68% bez. auf 7)

Sdp.: 120 °C (393 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)
gelbes Öl, das sich sehr schnell dunkel färbt und nach längerem Aufbewahren im Kühlschrank kristallisiert, aber bei Raumtemperatur wieder verflüssigt.

IR-Spektrum: ($CHCl_3$)	1620 - 1595 cm^{-1} (vs, broad) : Enaminon (gekoppelte Schwingungen)			
^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, $CDCl_3$	3,18	2H	t	6-H_2
	2,96	3H	s	2-CH_3
	2,41	3H	s	$\rangle$N-CH_3
	2,4	2H	t	4-H_2 z. Teil überlagert
	2,11	3H	s	3-CO-CH_3
	1,85	2H	m	5-H_2

Massenspektrum: 40 °C (313 K): 153 (34; M^+), 138 (100; $M^+ - CH_3$), 110 (40; $M^+ - COCH_3$), 56 (24; $NC_3H_6^+$), 43 (27; CH_3CO^+), 42 (24; $CH_2{=}CO^+$)

$C_9H_{15}NO$ (153,2): Ber.: C 70,55 H 9,87 N 9,14; Gef.: C 70,09 H 9,70 N 8,94

Benzoylierung von 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (7)

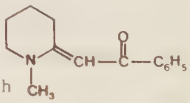
Analog zur Darstellung von 130.
Das erhaltene Produktgemisch wird säulenchromatographisch getrennt (Komponenten 120, 166 und 167).

Säule: Ø 4 cm, Länge 150 cm

Sorbens: Kieselgel 60 (Merck), Korngröße 0,063 - 0,2 mm

Elutionsmittel: Toluol / Chloroform / Ethanol 45 : 45 : 10

2-Benzoylmethylen-1-methyl-piperidin (120)



Die erhaltene Verbindung stimmt in allen Daten mit der durch Umsetzung von Acetophenon und 2,2-Dimethoxy-1-methyl-piperidin gewonnenen Substanz überein. Da die physikalischen Daten der Substanz widersprüchlich sind (vgl. Lit.[135]), wird 120 erneut charakterisiert:

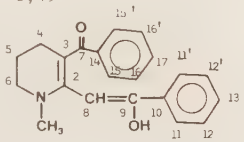
IR-Spektrum: (KBr)	1616 cm^{-1} (s) : $\rangle$C=O Keton (konjugiert, Enaminon)			
	1605, 1590 cm^{-1} (s) : Aromat			
	1575, 1550 - 1525 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	7,91 - 7,77	2H	m	2'-H und 6'-H
	7,46 - 7,29	3H	m	3'-H, 4'-H und 5'-H

	5,65	1H	s	=CH-
	3,34	4H	"t"	3-H_2 und 6-H_2
	2,98	3H	s	$\rangle$N-CH_3
	1,98 - 1,58	4H	m	4-H_2 und 5-H_2

Massenspektrum: 215 (28; M^+), 214 (27; M^+ - H), 198 (100; M^+ - OH), 138 (66; M^+ - C_6H_5), 110 (52; M^+ - C_6H_5CO), 105 (46; $C_6H_5CO^+$), 77 (69; $C_6H_5^+$)

80 °C (353 K)

$C_{14}H_{17}NO$ (215,3) Ber.: C 78,10 H 7,96 N 6,51
Gef.: C 78,14 H 7,99 N 6,49



3-Benzoyl-2-(2-hydroxy-2-phenylethenyl)-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (166)

Schmp.: 192 °C (465 K) u. Zers.
gelbe Kristallite aus Ethanol

IR-Spektrum: (KBr gegen KBr)
3410 cm^{-1} (weak) : -OH
3050 cm^{-1} (weak) : =CH-
1675 cm^{-1} (s) : $\rangle$C=O Keton (konjugiert)
1610 - 1590 cm^{-1} (s) : Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, DMSO-d_6

8,15 - 7,99	2H	m		
7,79 - 7,52	5H	m	{ 2x -C_6H_5	
7,48 - 7,26	3H	m		
5,81	1H	s	=CH-	austauschbar
5,73	1H	breit	-OH	austauschbar
3,42	2H	t	6-H_2	z. Teil durch H_2O verdeckt
3,10	3H	s	$\rangle$N-CH_3	
1,76	2H	m	4-H_2	
1,64	2H	m	5-H_2	

^{13}C-NMR-Spektrum: 20 MHz, DMSO-d_6

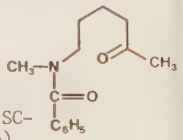
197,12	s	C - 7 (C=O)
184,06	s	C - 2 oder C - 9 (?)
161,17	s	C - 9 oder C - 2 (?)
141,61	s	C - 14
135,76	s	C - 10
132,32	d	C - 17
130,03	d	C - 15, C - 15', C - 16, C - 16'

128,48	d	C - 11, C - 11'
128,04	s	C - 3
127,07	d	C - 12, C 12'
126,83	d	C - 13
89,76	d	C - 8
51,18	t	C - 6
45,21	q	$\rangle N-CH_3$
22,46	t	C - 4
18,68	t	C - 5

Die Zuordnung der Signale basiert auf Inkrementrechnungen nach Lit.[88, 110], die bis auf C - 2 / C - 9 eine zweifelsfreie Lokalisierung der Zentren auf Grund guter Übereinstimmung gestatten.

Massenspektrum: 319 (4; M^+), 302 (7; M^+ - OH), 242 (7; M^+ - C_6H_5), 170 °C (443K) 214 (34; M^+ - C_6H_5CO), 105 (100; $C_6H_5CO^+$), 77 (79; $C_6H_5^+$)

$C_{21}H_{21}NO_2$ (319,4) Ber.: C 78,97 H 6,63 N 4,39
Gef.: C 79,24 H 6,60 N 4,37



N-(5-Oxo-hexyl)-N-methyl-benzoesäureamid (167)

Die Destillation der letzten Fraktion der oben beschriebenen SC-Trennung liefert ein öliges Produkt, das mit der von Lipp[155] beschriebenen Verbindung übereinstimmt.

Sdp.: 150 °C (423 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)

n_D^{20}: 1,5245

IR-Spektrum: 1730 - 1700 cm^{-1} (vs) : $\rangle C=O$ Keton (aliphatisch)
($CHCl_3$) 1650 - 1600 cm^{-1} (vs, broad) : $\rangle C=O$ Amid

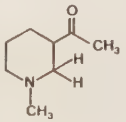
^1H-NMR-Spektrum: 7,38 5H "s" $-C_6H_5$
60 MHz, DMSO-d_6 3,5 - 3,1 2H m $1'-H_2$
2,89 3H s $\rangle N-CH_3$
2,6 - 2,15 2H m $4'-H_2$
2,04 3H s $-CO-CH_3$ ($6'-H_3$)
1,75 - 1,2 4H m $2'-H_2$ und $3'-H_2$

Massenspektrum:	233 (12; M^+), 190 (10; $M^+ - CH_3CO$), 176 (16;				
90 °C (363 K)	$M^+ - CH_3COCH_2$), 148 (16; $M^+ - CH_3CO(CH_2)_3$), 105 (100;				
	$C_6H_5CO^+$), 77 (36; $C_6H_5^+$)				
$C_{14}H_{19}NO_2$	Ber.:	C 72,07	H 8,21	N 6,00	
(233,3)	Gef.:	C 72,22	H 8,19	N 6,00	

Synthese von 3-Piperidyl - Ketonen durch Lipp-Reaktion

In Analogie zu Lipp[122, 155, 156] und Leonard[101] werden 0,06 mol Tetrahydropyridin in 100 ml Wasser gelöst oder suspendiert. Ist das Enamin nach einem Tag Rühren bei Raumtemperatur nicht vollständig gelöst, wird die zur Lösung ausreichende Menge Ethanol zugesetzt.
In diese Lösung werden sehr langsam 0,06 mol einer 10proz. Lösung des entsprechenden Aldehyds in Wasser (Formaldehyd, Acetaldehyd) bzw. Ethanol (Benzaldehyd) getropft.
Nach 48 Std. wird die Lösung auf das doppelte Volumen mit Wasser verdünnt, filtriert, stark alkalisiert (pH 14) und erschöpfend extrahiert (Ether oder CH_2Cl_2).
Nach der Destillation werden die erhaltenen Basen in die Salze überführt.

3-Acetyl-1-methyl-piperidin (168)

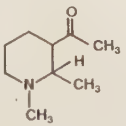


Sdp.:	87 °C (360 K) / 15 Torr
	(Lit.[101] 91 - 92 °C / 18 Torr)
n_D^{20}:	1,4620
	(Lit.[101] n_D^{21}: 1,4616)

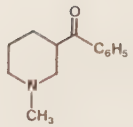
Überführung in das Hydrochlorid durch Zusatz von wasserfreier etherischer Chlorwasserstofflösung:

Schmp.:	155 °C (428 K) weiße Nadeln aus Ethanol/Ether (1:1)
	(Lit.[101] 157 - 158 °C)

3-Acetyl-1,2-dimethyl-piperidin (169)



Sdp.:	109 °C (382 K) / 15 Torr
	(Lit.[122] 92 - 105 °C / 11 Torr)



3-Benzoyl-1-methyl-piperidin (170)

Ausbeute:	3,65 g (30% d. Th.)			
Sdp.:	100 °C (373 K) / 0,1 Torr (Kugelrohr)			
n_D^{20}:	1,5425 (gelbes Öl)			
IR-Spektrum:	1675 cm^{-1} (vs) : $\rangle$C=O Carbonyl			
($CHCl_3$)	1595 cm^{-1} (medium) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,1 - 7,9	2H	m	{ -CO-C_6H_5
60 MHz, $CDCl_3$	7,7 - 7,4	3H	m	
	3,75 - 3,3	2H	m	2-H_2
	3,2 - 2,6	2H	m	6-H_2
	2,3	3H	s	$\rangle$N-CH_3
	2,2 - 1,4	5H	m	3-H, 4-H_2 und 5-H_2

Massenspektrum: 203 (40; M^+), 186 (28; M^+ - OH), 158 (m/z 186 - C_2H_4)
30 °C (303 K) 126 (27; M^+ - C_6H_5), 105 (60; $C_6H_5CO^+$), 98 (100; (M^+ - C_6H_5CO), 77 (74; $C_6H_5^+$), 70 (87; $CH_3N{=}CHCH_2CH_2^+$), 57 (58; $CH_3N{-}CH_2CH_2^+$), 43 (81; $CH_3N{=}CH_2^+$), 42 (81; $C_3H_6^+$)

$C_{13}H_{17}NO$	Ber.:	C 76,81	H 8,43	N 6,89	
(203,3)	Gef.:	C 76,92	H 8,48	N 6,79	

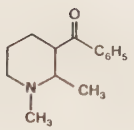
3-Benzoyl-1-methyl-piperidinium-perchlorat (170 · $HClO_4$)

Schmp.:	172 °C (445 K) weiße Nadeln aus Ethanol			
IR-Spektrum:	2680 - 2640 cm^{-1} (weak, broad) : NR_3H^+			
(KBr)	1675 cm^{-1} (s) : $\rangle$C=O Keton			
	1600 cm^{-1} (medium) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum:	9,6 - 8,8	1H	breit	R_3NH^+ austauschbar
60 MHz, DMSO-d_6	8,2 - 7,85	2H	m	{ -CO-C_6H_5
	7,8 - 7,5	3H	m	
	3,8 - 3,0	4H	m	2-H_2 und 6-H_2
	2,87	3H	d	$\rangle$$NH^+$-$CH_3$ (angespalten)
	2,3 - 1,4	5H	m	3-H, 4-H_2 und 5-H_2

Massenspektrum: identisch mit 170
180 °C (453 K)

$C_{13}H_{17}NO \cdot HClO_4$	Ber.:	C 51,41	H 5,97	N 4,61	
(303,7)	Gef.:	C 51,42	H 5,94	N 4,70	

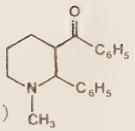
3-Benzoyl-1,2-dimethyl-piperidin (171)



Sdp.:	100 °C (373 K) / 0,1 Torr (Kugelrohr)			
n_D^{20}:	1,5395 (schwach gelbliches Öl)			
IR-Spektrum:	1660 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton (konjugiert)			
($CHCl_3$)	1595 cm^{-1} (medium) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum:	8,18 - 7,8	2H	m	{ -CO-C_6H_5
60 MHz, DMSO-d_6	7,75 - 7,2	3H	m	
	3,7 - 3,15	1H	m	2-H (?)
	3,0 - 2,65	1H	m	6-H_a (?)
	2,6 - 2,1	2H	m	6-H_b (?) und 3-H (?) unaufgelöste Multipletts
	2,21	3H	s	>N-CH_3
	1,95 ; 1,65	3H	2x d	2-CH_3 (CH-CH_3)
Massenspektrum:	217 (34; M^+), 202 (47; $M^+ - CH_3$), 105 (100; $C_6H_5CO^+$),			
40 °C (313 K)	77 (75; $C_6H_5^+$), 57 (88; $CH_3NCH_2CH_2^+$), 42 (97; $C_3H_6^+$)			
$C_{14}H_{19}NO$	Ber.: C 77,38 H 8,81 N 6,45			
(217,3)	Gef.: C 77,21 H 8,74 N 6,21			

3-Benzoyl-1,2-dimethyl-piperidinium-chlorid (171 · HCl)

Schmp.:	93 - 95 °C (366 - 368 K) stark hygroskopische weiße Kristalle aus Ether/Acetonitril (1:1) absol.			
IR-Spektrum:	2660 - 2360 cm^{-1} (s, very broad) : NR_3H^+			
(KBr)	1675 cm^{-1} (s) : >C=O Keton (konjugiert)			
	1595 cm^{-1} (weak) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum:	11,5 - 10,8	1H	sehr breit	NR_3H^+ austauschbar
60 MHz, DMSO-d_6	8,21 - 7,85	2H	m	{ -CO-C_6H_5
	7,85 - 7,45	3H	m	
	4,2 - 3,8	1H	"dd"	6-H_a (?)
	4,75 - 2,95	3H	m	6-H_b, 2-H und 3-H
	2,78	3H	s	>N-CH_3
	2,15 - 1,4	4H	m	4-H_2 und 5-H_2
	1,17	3H	d	2-CH_3 (CH-CH_3)
Massenspektrum:	identisch mit 171			
85 °C (358 K)				



3-Benzoyl-1-methyl-2-phenyl-piperidin (172)

Sdp.:	150 °C (423 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)			
Schmp.:	75 °C (348 K) weiße Würfel aus n-Hexan nach längerem Stehen im Kühlschrank			
IR-Spektrum: (KBr)	1680 cm^{-1} (vs) : >C=O Keton (konjugiert)			
	1595 cm^{-1} (medium) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, DMSO-d_6	7,89 - 6,9	10 H	m	2x C_6H_5
	3,9 - 3,55	1H	"d d"	6-H_a (?)
	3,14	1H	d	2-H ; $J_{A,B}$=10 Hz
	3,1 - 2,8	1H	"d"	6-H_b (?)
	1,84	3H	s	>N-CH_3
	2,32 - 1,35	5H	m	3-H, 4-H_2 und 5-H_2
Massenspektrum: 65 °C (338 K)	279 (24; M^+), 174 (52; M^+ - C_6H_5CO), 172 (41), 146 (75; m/z 174 - C_2H_4), 118 (100; $C_6H_5CH{=}NCH_2^+$), 105 (89; $C_6H_5CO^+$), 91 (43; m/z 118 - HCN), 77 (85; $C_6H_5^+$)			
$C_{19}H_{21}NO$ (279,4)	Ber.: C 81,68	H 7,58	N 5,01	
	Gef.: C 81,21	H 7,39	N 4,95	

Hg(II)-EDTA - Dehydrierungen der 3-Piperidyl-Ketone 168 - 172

Die Umsetzungen erfolgen nach der Vorschrift von Möhrle und Gundlach[1] sowie Claas[102].

3-Acetyl-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin

Sdp.: 50 °C (323 K) / 0,1 Torr (Kugelrohr) gelbliches Öl (Lit.[116] ohne Angabe)

3-Acetyl-1,2-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (165)

Vgl. Darstellung durch Acylierung von 7

Sdp.: 120 °C (393 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)

3-Benzoyl-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin

Sdp.: 100 °C (373 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr) gelbes Öl (Lit.[116] ohne Angabe)

3-Benzoyl-1,2-dimethyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin

Sdp.: 130 °C (403 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)
gelbes Öl

3-Benzoyl-1-methyl-2-phenyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin

Sdp.: 170 °C (443 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)
gelbes, zähviskoses Öl

Umsetzungen der Dehydrierungsprodukte mit 4-Nitrophenylazid

Die dc- und gc-reinen Öle werden in Ether gelöst und mit äquimolaren Mengen 4-Nitrophenylazid (19) versetzt.
Nach ca. 14 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird der Ether gegen Ethanol ersetzt und der Ansatz bei 100 °C (373 K) Badtemperatur gehalten, bis die dc-Kontrolle Zersetzung der Edukte anzeigt (ca. 20 - 60 Std.).
Die Durchführung der Reaktion in-situ in der quecksilberfreien $CHCl_3$-Phase des Dehydrierungsansatzes ergibt das gleiche negative Ergebnis der Umsetzungen.

Kapitel 7

A) Darstellung der Ausgangsverbindungen

1) Lactamacetale

Die Darstellung erfolgt in Analogie zu Lit.[161].

2,2-Dimethoxy-1-methyl-pyrrolidin (117)

Sdp.: 51 °C (324 K) / 17 Torr

2,2-Diethoxy-1-methyl-pyrrolidin (174)

Sdp.: 67 °C (340 K) / 13 Torr (Lit.[161] 57 - 58 °C / 10 Torr)

2,2-Dimethoxy-1-methyl-piperidin (118)

Sdp.: 57 °C (330 K) / 15 Torr

2,2-Diethoxy-1-methyl-piperidin (175)

Sdp.: 78 °C (351 K) / 17 Torr (Lit.[164] 76 - 78 °C / 16 Torr)

2,2-Dimethoxy-1-methyl-perhydroazepin (177)

Sdp.: 87 °C (360 K) / 17 Torr

2,2-Diethoxy-1-methyl-perhydroazepin (176)

Sdp.: 94 °C (367 K) / 16 Torr

2-Methoxy-1-methyl-indol (207)

Darstellung in Analogie zu Lit.[178] unter Verwendung von Trimethyloxonium-tetrafluoroborat (Fluka).

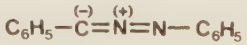
Schmp.: 52 °C (325 K) nach Sublimation

2-Ethoxy-1-methyl-indol (208)

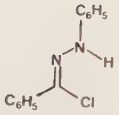
Darstellung nach Lit.[178].

Schmp.: 80 °C (353 K) (Lit.[178] 81 - 82 °C)

2) 1,3-Dipole bzw. deren Vorstufen

Diphenylnitrilimin (184) 

Vorstufe für die in-situ-Erzeugung:



Benzphenylhydrazid-chlorid (187)

Darstellung aus ß-Benzoyl-phenylhydrazin[214] nach Lit.[166].

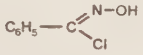
Schmp.: 128 °C (401 K) grünliche Kristalle aus Aceton/Wasser

(Lit.[166] 129,5 - 130,5 °C)

Benzonitriloxid (185) $C_6H_5-C\equiv\overset{(+)}{N}-\overline{\underline{O}}\overset{(-)}{|}$

Vorstufe für die in-situ-Erzeugung:

Benzhydroximsäurechlorid (191)

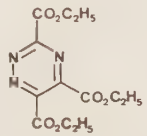


Darstellung aus Benzaldoxim nach Lit.[171].

Schmp.: 45 °C (318 K) (Lit.[171] 48 - 52 °C)

Diazoessigsäureethylester (186) $N\equiv N-\overset{(+)}{\overset{(-)}{C}}H-CO_2C_2H_5$

Darstellung nach Lit.[215] und käufliches Präparat (Aldrich)



3) 1,2,4-Triazin-3,5,6-tricarbonsäuretriethylester (201)

Darstellung nach Lit.[173].

Sdp.: 172 °C (445 K) / 0,18 Torr (Lit.[173] 152 - 155 °C / 0,15 Torr)

n_D^{25}: 1,4955 (Lit.[173] n_D^{26} : 1,4949)

zäh viskoses gelbes Öl, das nach ca. 1 Jahr im Kühlschrank zu zitronengelben Kristallen erstarrt, die bei Raumtemperatur sich wieder verflüssigen.

---

214) H. v.Pechmann und L. Seeberger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2121 (1894)

215) Org. Synth. Coll. Vol. IV, S. 214 (1963)

B) 1,3-Dipolare Cycloadditionen im Lactamacetal/Keten-N,O-acetal - System

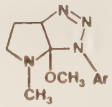
1) Umsetzungen von 4-Nitrophenylazid (19) mit den Lactamacetalen 117, 118 und 174 - 177

5 g frisch destilliertes Lactamacetal werden unter Rühren mit 0,82 g (5 mmol) frisch sublimiertem 4-Nitrophenylazid (19) versetzt.

Variante A: Der große Überschuß an Lactamacetal dient als Lösungsmittel. Nach Rühren über Nacht werden die Addukte durch Zusatz von 50 ml Ether ausgefällt.

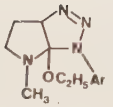
Variante B: Der Verlauf der Reaktion ist unabhängig vom Solvens; es kann Ether, $CHCl_3$, CH_3OH, C_2H_5OH, Benzol, n-Hexan oder CCl_4 benutzt werden. Je nach der Löslichkeit der Addukte im betreffenden Solvens wird das Lösungsmittel i. Vak. am Rotationsverdampfer entfernt oder die Addukte durch Etherzusatz ausgefällt.

3a-Methoxy-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,5,6,6a-tetrahydro-pyrrolo[2,3-d][1,2,3]triazol (178)



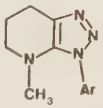
Ansatz:	0,82 g (5 mmol) 19 und 5 g 117			
Ausbeute:	1,25 g (90% d. Th. bez. auf 19)			
Schmp.:	117 °C (390 K) braune Flöckchen aus Methanol unzersetzt sublimierbar bei Badtemeratur 80 °C (353 K) i. Vak. der Wasserstrahlpumpe			
IR-Spektrum: (KBr)	1590 cm^{-1} (vs) : Aromat 1510, 1495 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$ (konjugiert)			
^1H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	8,27 - 8,12	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
	7,83 - 7,67	2H	m	
	4,9	1H	dd	6a-H
	3,32	3H	s	3a-OCH_3
	3,09 - 2,04	4H	m	5-H_2 und 6-H_2
	2,36	3H	s	$\rangle$N-CH_3
Massenspektrum: 120 °C (393 K)	277 (0,1; M^+), 218 (3), 113 (100; M^+ - 19), 112 (50; m/z 113 - H)			
$C_{12}H_{15}N_5O_3$ (277,3)	Ber.: C 51,98 H 5,45 N 25,26			
	Gef.: C 52,06 H 5,47 N 25,55			

3a-Ethoxy-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,5,6,6a-tetrahydro-pyrrolo[2,3-d][1,2,3]triazol (179)



Ansatz:	0,82 g (5 mmol) 19 und 5 g 174
Ausbeute:	1,39 g (96% d. Th. bez. auf 19)
Schmp.:	109 °C (382 K) aus Methanol braune Flocken
IR-Spektrum: (KBr)	1590 cm^{-1} (vs) : Aromat 1525, 1490 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$ (konjugiert)
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	8,30 - 8,11 2H m { AA'BB' $-C_6H_4NO_2$ 7,84 - 7,65 2H m 4,87 1H dd 6a-H 3,46 2H q 3a-OCH_2-CH_3 ; $J_{A,B}$=7 Hz 3,67 - 2,1 4H m 5-H_2 und 6-H_2 2,37 3H s $N-CH_3$ 1,30 3H t 3a-OCH_2-CH_3 ; $J_{A,B}$=7 Hz
Massenspektrum: 90 °C (363 K)	291 (0,1; M^+), 218 (4), 127 (84; M^+ - 19), 99 (100; m/z 127 - C_2H_4)
$C_{13}H_{17}N_5O_3$ (291,3)	Ber.: C 53,60 H 5,88 N 24,04 Gef.: C 53,46 H 5,72 N 24,06

4-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro[1,2,3]-triazolo[4,5-b]pyridin (181)



Ansatz A:	0,82 g (5 mmol) 19 und 5 g 118
Ausbeute:	1,32 g eines Gemischs aus 181 und dem Primäraddukt 180: 3a-Methoxy-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin
Überführung des Gemischs in 181:	Das erhaltene Kristallisat wird in 50 ml $CHCl_3$ gelöst, mit 10 g Kieselgel 60 (Merck, Korngröße 0,063 - 0,2 mm) versetzt und 10 min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Kieselgels und des Lösungsmittels verbleiben 1,2 g 181 (93% d. Th. bez. auf 19).
Schmp.:	170 °C (443 K) gelbe Kristalle aus Ethanol
Ansatz B:	0,82 g (5 mmol) 19 und 5 g 175
Ausbeute:	1,18 g 181 (91% d. Th. bez. auf 19) Es kann kein Primäraddukt 180 detektiert werden.

IR-Spektrum: (KBr)
1610, 1600, 1590 cm^{-1} (vs) : Aromat
1520 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$ (konjugiert)

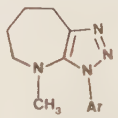
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$

8,44 - 8,3	2H	m	{ AA'BB'	$-C_6H_4NO_2$
8,08 - 7,94	2H	m		
3,26 - 3,12	2H	m		$5\text{-}H_2$
2,84	2H	t		$7\text{-}H_2$
2,57	3H	s		$\rangle N\text{-}CH_3$
2,0 - 1,84	2H	m		$6\text{-}H_2$

Massenspektrum: 120 °C (393 K)
259 (13; M^+), 109 (40; $\{M^+ - N_2\} - C_6H_4NO_2$), 55 (100; CH_3NCN^+)

$C_{12}H_{13}N_5O_2$ (259,3)
Ber.: C 55,59 H 5,05 N 27,01
Gef.: C 55,82 H 5,01 N 27,55

4-Methyl-3-(4-nitrophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,3]-triazolo[4,5-b]azepin (183)



Ansatz A: 0,82 g (5 mmol) 19 und 5 g 177

Ausbeute: 1,41 g eines Gemischs aus 183 und dem Primäraddukt 182: 3a-Methoxy-4-methyl-3-(4-nitrophenyl)-3a,5,6,7,8,8a-hexahydro[1,2,3]triazolo[4,5-b]azepin

Überführung des Gemischs in 183: Analog zur Darstellung von 181:
1,26 g 183 (92% d. Th. bez. auf 19)

Schmp.: 149 °C (422 K) gelbe Plättchen aus Ethanol

Ansatz B: 0,82 g (5 mmol) 19 und 5 g 176

Ausbeute: 1,13 g 183 (83% d. Th. bez. auf 19)
Es kann kein Primäraddukt 182 detektiert werden.

IR-Spektrum: (KBr)
1610, 1595 cm^{-1} (vs) : Aromat
1515 cm^{-1} (vs) : $-NO_2$ (konjugiert)

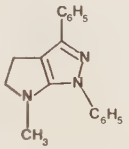
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$

8,44 - 8,29	2H	m	{ AA'BB'	$-C_6H_4NO_2$
8,21 - 8,06	2H	m		
3,25	2H	"t"		$5\text{-}H_2$
2,94	2H	"t"		$8\text{-}H_2$
2,57	3H	s		$\rangle N\text{-}CH_3$
1,89	4H	m		$6\text{-}H_2$ und $7\text{-}H_2$

Massenspektrum:	273 (7; M^+), 123 (13; $[M^+ - N_2] - C_6H_4NO_2$),				
120 °C (393 K)	68 (100; $CH_3NCN{=}CH_2^+$)				
$C_{13}H_{15}N_5O_2$	Ber.:	C 57,13	H 5,53	N 25,63	
(273,3)	Gef.:	C 57,27	H 5,45	N 25,81	

2) Umsetzungen von Diphenylnitrilimin (184) mit den Lactamacetalen 117, 118 und 174 - 177

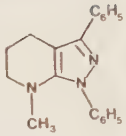
In eine absol. benzolische Lösung (50 ml) aus 5 g Lactamacetal und 1,68 g (16,6 mmol) absol. Triethylamin werden bei Raumtemperatur 1,15 g (5 mmol) Benzphenylhydrazid-chlorid (187) gelöst in 30 ml absol. Benzol langsam (Zutropfdauer ca. 5 Std.) unter Rühren getropft. Nach 12 Std. wird vom ausgefallenen Triethylaminhydrochlorid abgesaugt und das eingeengte Filtrat zum Entfernen des überschüssigen Lactamacetals adsorptiv über Kieselgel 60 (Merck, Korngröße 0,063 - 0,2 mm; 20 g) filtriert (Elutionsmittel: Toluol / $CHCl_3$ / Ethanol 45 : 45 : 10).



4-Methyl-1,3-diphenyl-5,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]pyrazol (188)

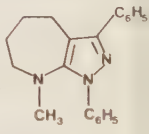
Ansatz:	1,15 g (5 mmol) 187 und 5 g 117 oder 174				
Ausbeute:	1,09 g (79% d. Th. bez. auf 184)				
Schmp.:	74 °C (347 K) farblose Spieße aus Ethanol				
IR-Spektrum:	1600, 1565, 1530 cm^{-1} (vs) : Aromat				
(KBr)					
^{1}H-NMR-Spektrum:	7,79 - 7,28	10 H	m	2x $-C_6H_5$	
80 MHz, DMSO-d_6	3,91	2H	t	5-H_2	
	3,01	2H	t	6-H_2	
	2,53	3H	s	$\backslash$N-CH_3 /	
Massenspektrum:	275 (100; M^+), 77 (57; $C_6H_5^+$)				
90 °C (363 K)					
$C_{18}H_{17}N_3$	Ber.:	C 78,52	H 6,22	N 15,26	
(275,4)	Gef.:	C 78,45	H 6,10	N 15,18	

4-Methyl-1,3-diphenyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-b]pyridin (189)



Ansatz:	1,15 g (5 mmol) 187 und 5 g 118 oder 175			
Ausbeute:	1,0 g (70% d. Th. bez. auf 184)			
Schmp.:	79 °C (352 K) farblose Nadeln aus Ethanol			
IR-Spektrum: (KBr)	1600, 1568, 1505, 1485 cm^{-1} (vs) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	7,91 - 7,74	4H	m	2x 2'-H und 6'-H
	7,55 - 7,28	6H	m	2x 3'-H, 4'-H und 5'-H
	3,25 - 3,12	2H	m	5-H_2
	2,79	2H	t	7-H_2
	2,51	3H	s	$\diagdown$N-CH_3
	1,89 - 1,76	2H	m	6-H_2
Massenspektrum: 120 °C (393 K)	289 (100; M^+), 288 (32; M^+ - H), 77 (29; $C_6H_5^+$)			
$C_{19}H_{19}N_3$ (289,4)	Ber.: C 78,86 H 6,62 N 14,52			
	Gef.: C 78,73 H 6,48 N 14,29			

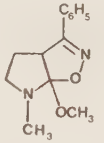
4-Methyl-1,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[3,4-b]azepin (190)



Ansatz:	1,15 g (5 mmol) 187 und 5 g 176 oder 177			
Ausbeute:	1,14 g (75% d. Th. bez. auf 184)			
Schmp.:	158 °C (431 K) farblose Nadeln aus Ethanol			
IR-Spektrum: (KBr)	1590, 1560 (s) : Aromat			
	1500 (vs) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	7,87 - 7,27	10 H	m	2x -C_6H_5
	3,35 - 3,22	2H	"t"	5-H_2
	2,81 - 2,67	2H	"t"	8-H_2
	2,57	3H	s	$\diagdown$N-CH_3
	2,05 - 1,69	4H	m	6-H_2 und 7-H_2
Massenspektrum: 120 °C (393 K)	303 (100; M^+), 302 (20; M^+ - H), 77 (69; $C_6H_5^+$)			
$C_{20}H_{21}N_3$ (303,4)	Ber.: C 79,17 H 6,98 N 13,85			
	Gef.: C 79,00 H 6,98 N 13,65			

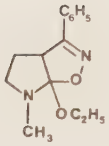
3) Umsetzungen von Benzonitriloxid (185) mit den Lactamacetalen 117, 118 und 174 - 177

Die Umsetzungen werden in Analogie zur Darstellung der kondensierten Pyrazole durchgeführt:
In eine absol. benzolische Lösung (50 ml) aus 5 g Lactamacetal und 1,68 g (16,6 mmol) absol. Triethylamin werden bei Raumtemperatur 0,78 g (5 mmol) Benzhydroximsäurechlorid (191) gelöst in 30 ml absol. Benzol langsam unter Rühren getropft.
Die Aufarbeitung nach 12 Std. erfolgt wie beschrieben.



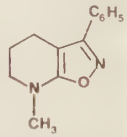
3a-Methoxy-4-methyl-1-phenyl-3a,5,6,6a-tetrahydro-pyrrolo-[3,2-d]isoxazol (192)

Ansatz:	0,78 g (5 mmol) 191 und 5 g 117			
Ausbeute:	1,05 g (90% d. Th. bez. auf 185)			
Schmp.:	64 °C (337 K) lange farblose Spieße aus Diisopropylether			
IR-Spektrum: (KBr)	1595, 1560 cm^{-1} (weak) : Aromat			
^1H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	7,74 - 7,57	2H	m	2'-H und 6'-H
	7,49 - 7,34	3H	m	3'-H, 4'-H und 5'-H
	3,8	1H	dd	6a-H
	3,38	3H	s	3a-OCH_3
	2,52	3H	s	N-CH_3
	3,06 - 2,74	1H	m	5-H_2
	2,68 - 2,54	1H	m	
	2,48 - 2,24	1H	m	6-H_2
	1,95 - 1,88	1H	m	
Massenspektrum: 80 °C (353 K)	232 (15; M^+), 200 (4; M^+ - OCH_3), 113 (100; M^+ - 185); 112 (60; m/z 113 - H), 98 (12; m/z 113 - CH_3)			
$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,3)	Ber.: C 67,22	H 6,94	N 12,06	
	Gef.: C 67,41	H 7,00	N 12,21	



3a-Ethoxy-4-methyl-1-phenyl-3a,5,6,6a-tetrahydro-pyrrolo-[3,2-d]isoxazol (193)

Ansatz:	0,78 g (5 mmol) 191 und 5 g 174			
Ausbeute:	0,8 g (65% d. Th. bez. auf 185)			
Schmp.:	68 °C (341 K) durchsichtige Quader aus Ethanol oder wenig Diisopropylether			
IR-Spektrum: (KBr)	1590, 1560, 1500 cm^{-1} (very weak) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	7,78 - 7,51	2H	m	2'-H und 6'-H
	7,48 - 7,31	3H	m	3'-H, 4'-H und 5'-H
	3,89 - 3,35	3H	m	6a-H und 3a-OCH_2-CH_3
	2,54	3H	s	$\rangle N$-CH_3
	3,14 - 2,94	1H	m	{ 5-H_2
	2,84 - 2,46	1H	m	
	2,41 - 2,05	1H	m	{ 6-H_2
	1,95 - 1,63	1H	m	
	1,26	3H	t	3a-OCH_2-CH_3 ; $J_{A,B}$=7 Hz
Massenspektrum: 40 °C (313 K)	246 (8; M^+), 218 (0,1; $M^+ - C_2H_4$), 201 (7; $M^+ - OC_2H_5$), 127 (42; M^+ - 185), 99 (100; m/z 127 - C_2H_4), 98 (49; m/z 127 - C_2H_5), 77 (21; $C_6H_5^+$)			
$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3)	Ber.: C 68,27 H 7,37 N 11,37			
	Gef.: C 68,27 H 7,33 N 11,43			

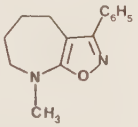


4-Methyl-1-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-isoxazolo[5,4-b]pyridin (194)

Ansatz:	0,78 g (5 mmol) 191 und 5 g 118 oder 175			
Ausbeute:	0,91 g (85% d. Th. bez. auf 185)			
Schmp.:	89 °C (362 K) farblose Spieße aus Diisopropylether			
IR-Spektrum: (KBr)	1620 cm^{-1} (vs) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	7,77 - 7,58	2H	m	2'-H und 6'-H
	7,49 - 7,37	3H	m	3'-H, 4'-H und 5'-H
	3,19	2H	"t"	5-H_2
	2,65	2H	"t"	7-H_2
	3,02	3H	s	$\rangle N$-CH_3
	2,05	2H	"quint"	6-H_2

Massenspektrum:	214 (91; M^+), 185 (35; M^+ - CHO {?}), 143 (42;
60 °C (333 K)	M^+ - NC_4H_9); 111 (27; M^+ - C_6H_5CN), 105 (100; $C_6H_5CO^+$),
	103 (32; $C_6H_5CN^+$), 83 (78; m/z 111 - CO); 77 (72; $C_6H_5^+$)
$C_{13}H_{14}N_2O$	Ber.: C 72,87 H 6,59 N 13,07
(214,3)	Gef.: C 72,99 H 6,53 N 13,11

4-Methyl-1-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-isoxazolo[5,4-b]azepin (195)



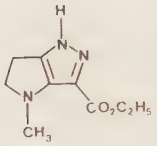
Ansatz:	0,78 g (5 mmol) 191 und 5 g 176 oder 177
Ausbeute:	0,99 g (87% d. Th. bez. auf 185)
Schmp.:	85 °C (358 K) farblose Quader aus Diisopropylether
IR-Spektrum: (KBr)	1620 cm^{-1} (vs) : Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$				
	7,59 - 7,36	5H	m	1-C_6H_5
	3,14	2H	"t"	5-H_2 z. Teil verdeckt durch N-CH_3
	3,08	3H	s	N-CH_3
	2,46	2H	"t"	8-H_2
	1,86 - 1,55	4H	m	6-H_2 und 7-H_2

Massenspektrum:	228 (100; M^+), 199 (50; M^+ - CHO {?}), 131 (50;
100 °C (373 K)	M^+ - NC_6H_{11}), 105 (73; $C_6H_5CO^+$), 103 (70; $C_6H_5CN^+$),
	97 (80; $NC_6H_{11}^+$), 77 (87; $C_6H_5^+$)
$C_{14}H_{16}N_2O$	Ber.: C 73,66 H 7,06 N 12,27
(228,3)	Gef.: C 73,70 H 7,10 N 12,32

4) Umsetzungen von Diazoessigsäureethylester (186) mit den Lactamacetalen 117, 118 und 174 - 177

In 50 ml absol. Benzol werden 0,59 g (5 mmol) Diazoessigsäureethylester (186) und 5 g Lactamacetal bei Raumtemperatur gerührt. Nach ca. 48 - 64 Std. sind die Umsetzungen beendet und es wird wie unter 1) beschrieben aufgearbeitet.



4-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2-c]pyrazol-3-carbonsäureethylester (196)

Ansatz: 0,59 g 186 und 5 g 117 oder 174

Reaktionsdauer: 64 Std.

Ausbeute: 0,49 g (50% d. Th. bez. auf 186)

Schmp.: 81 °C (354 K) durchsichtige Plättchen aus Diisopropylether

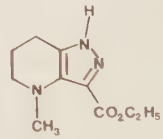
IR-Spektrum: (KBr gegen KBr)
3160 cm^{-1} (s) : NH
1710 - 1700 cm^{-1} (vs, broad) : >C=O Ester (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$

9,49	1H	breit	>NH austauschbar
4,33	2H	q	-COO-CH_2-CH_3 ; $J_{A,B}$=7 Hz
3,66	2H	"t"	5-H_2
2,99	3H	s	>N-CH_3
2,92	2H	"t"	6-H_2
1,36	3H	t	-COO-CH_2-CH_3 ; $J_{A,B}$=7 Hz

Massenspektrum: 90 °C (363 K)
195 °C (100; M^+), 149 (52; {M^+ - H} - OC_2H_5), 122 (83; M^+ - $CO_2C_2H_5$ bzw. m/z 149 - CO), 93 (31; m/z 122 - $NH{=}CH_2$), 43 (78)

$C_9H_{13}N_3O_2$ (195,2)
Ber.: C 55,37 H 6,71 N 21,52
Gef.: C 55,48 H 6,42 N 21,52



4-Methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-3-carbonsäureethylester (197)

Ansatz: 0,59 g 186 und 5 g 118 oder 175

Reaktionsdauer: 56 Std.

Ausbeute: 0,68 g (65% d. Th. bez. auf 186)

Schmp.: 103 °C (376 K) weiße, watteähnliche Fasern aus n-Hexan

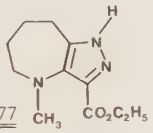
IR-Spektrum: (KBr gegen KBr)
3180 cm^{-1} (s, broad) : NH
1715 cm^{-1} (vs) : >C=O Ester (konjugiert)
1575 cm^{-1} (vs) : C=C (Gerüstschwingung Heteroaromat)

^{1}H-NMR-Spektrum:	10,5	1H	breit	>NH austauschbar
80 MHz, $CDCl_3$	4,35	2H	q	$-COO-\underline{CH_2}-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	3,05	2H	"t"	$5-H_2$ z. Teil verdeckt durch $N-CH_3$
	3,04	3H	s	$>N-CH_3$
	2,72	2H	"t"	$7-H_2$
	2,09 - 1,88	2H	m	$6-H_2$
	1,37	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$; $J_{A,B}$=7 Hz

Massenspektrum: 209 (81; M^+), 179 (31; $\{M^+ - H\} - C_2H_5$),
90 °C (363 K) 163 (100; $\{M^+ - H\} - OC_2H_5$), 107 (40), 106 (77)

$C_{10}H_{15}N_3O_2$	Ber.:	C 57,40	H 7,23	N 20,08
(209,3)	Gef.:	C 57,45	H 7,08	N 20,05

4-Methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-pyrazolo[4,3-b]azepin-3-carbonsäureethylester (198)



Ansatz: 0,59 g (5 mmol) 186 und 5 g 176 oder 177

Reaktionsdauer: 48 Std.

Ausbeute: 0,78 g (70% d. Th. bez. auf 186)

Schmp.: 95 °C (368 K) weiße faserige Flocken aus n-Hexan

IR-Spektrum: 3190 cm^{-1} (weak) : NH
(KBr gegen KBr) 2940 cm^{-1} (medium) : CH_2
1720 cm^{-1} (vs) : >C=O Ester (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum:	9,5	1H	breit	>NH austauschbar
80 MHz, $CDCl_3$	4,36	2H	q	$-COO-\underline{CH_2}-CH_3$; $J_{A,B}$=7 Hz
	3,21	2H	"t"	$5-H_2$
	2,91	3H	s	$>N-CH_3$
	2,81	2H	"t"	$8-H_2$
	1,99 - 1,71	4H	m	$6-H_2$ und $7-H_2$
	1,37	3H	t	$-COO-CH_2-\underline{CH_3}$; $J_{A,B}$=7 Hz

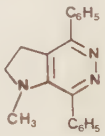
Massenspektrum: 223 (47; M^+), 194 (27; $M^+ - C_2H_5$), 177 (40,
50 °C (323 K) $\{M^+ - H\} - OC_2H_5$), 127 (80), 44 (100; CO_2^+)

$C_{11}H_{17}N_3O_2$	Ber.:	C 59,17	H 7,67	N 18,82
(223,3)	Gef.:	C 59,31	H 7,64	N 18,46

C) [4+2] - Diels-Alder-Reaktionen im Lactamacetal/Keten-N,O-acetal - System

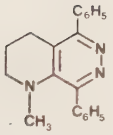
1) Umsetzungen von 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) mit den Lactamacetalen 117, 118 und 174 - 177

5 g Lactamacetal werden in 50 ml absol. Benzol gelöst und mit 1,17 g (5 mmol) 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) versetzt. Der Verlauf der Umsetzung wird anhand der freigesetzten N_2-Menge gasvolumetrisch verfolgt (0,11 1 entsprechend 100% Umsatz).
Weiterhin stellt das Verblassen der charakteristischen rot-violetten Farbe von 22 ein Indiz für das Gelingen einer Umsetzung dar.
Nach Rühren über Nacht wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, das verbleibende bernsteinfarbene Öl mit Methanol angerieben und der resultierende Feststoff umkristallisiert.



5-Methyl-1,4-diphenyl-6,7-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyridazin (199)

Ansatz:	1,17 g (5 mmol) 22 und 5 g 117 oder 174			
Ausbeute:	1,40 g (97% d. Th. bez. auf 22)			
Schmp.:	140 °C (413 K) weiße Nadeln aus Methanol oder Diisopropylether			
IR-Spektrum: (KBr)	1585 cm^{-1} (medium) : Aromat 1570 - 1550 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	7,92 - 7,45	10 H	m	2x C_6H_5
	3,51 - 3,22	4H	m	6-H_2 und 7-H_2 AA'BB'-System
	2,54	3H	s	N-CH_3
Massenspektrum: 100 °C (373 K)	287 (75; M^+), 286 (100; M^+ - H), 258 (31; m/z 286 - N_2), 144 (81), 103 (38; $C_6H_5CN^+$), 77 (24; $C_6H_5^+$)			
$C_{19}H_{17}N_3$ (287,3)	Ber.: C 79,41	H 5,96	N 14,62	
	Gef.: C 79,17	H 5,90	N 14,41	



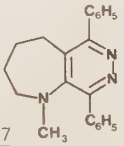
5-Methyl-1,4-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[2,3-d]-pyridazin (200)

Ansatz:	1,17 g (5 mmol) 22 und 5 g 118 oder 175
Ausbeute:	1,48 g (98% d. Th. bez. auf 22)
Schmp.:	137 °C (410 K) farblose Würfel aus Methanol
IR-Spektrum: (KBr)	1530 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$				
	7,81 - 7,32	10 H	m	2x C_6H_5
	3,26	2H	"t"	6-H_2
	2,71	2H	"t"	8-H_2
	2,54	3H	s	N-CH_3
	1,92	2H	"quint"	7-H_2

Massenspektrum: 130 °C (403 K)	302 (23; $M^+ + 1$), 301 (91; M^+), 300 (100; $M^+ - H$), 286 (16; $M^+ - CH_3$), 273 (16; $M^+ - N_2$)

$C_{20}H_{19}N_3$ (301,4)	Ber.:	C 79,70	H 6,35	N 13,94
	Gef.:	C 79,59	H 6,40	N 14,03



5-Methyl-1,4-diphenyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrazino[4,5-b]-azepin (201)

Ansatz:	1,17 g (5 mmol) 22 und 5 g 176 oder 177
Ausbeute:	1,42 g (90% d. Th. bez. auf 22)
Schmp.:	147 °C (420 K) weiße Nadeln aus Methanol
IR-Spektrum: (KBr)	1520 cm^{-1} (vs, broad) : Aromat

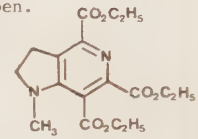
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$				
	7,75 - 7,37	10 H	m	2x C_6H_5
	3,36	2H	"t"	6-H_2
	2,77	2H	"t"	9-H_2
	2,40	3H	s	N-CH_3
	2,03 - 1,73	4H	m	7-H_2 und 8-H_2

Massenspektrum: 120 °C (393 K)	315 (100; M^+), 314 (56; $M^+ - H$), 300 (34; $M^+ - CH_3$), 286 (35; m/z 314 - N_2), 283 (35), 115 (27), 103 (18; $C_6H_5CN^+$), 77 (25; $C_6H_5^+$)

$C_{21}H_{21}N_3$ (315,4)	Ber.:	C 79,97	H 6,71	N 13,32
	Gef.:	C 80,13	H 6,70	N 13,48

2) Umsetzungen von 1,2,4-Triazin-3,5,6-tricarbonsäuretriethylester (202) mit den Lactamacetalen 117, 118 und 174 – 177

Die Umsetzungen erfolgen wie bereits unter C) 1) beschrieben.



5-Methyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1,3,4-tricarbonsäuretriethylester (203 A)

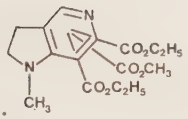
Ansatz A:	1,49 g (5 mmol) 202 und 5 g 117
Ausbeute:	1,69 g einer ca. 1:1 Mischung aus 203 A und 204 A
Trennung des Gemischs 203 / 204 :	Säulenchromatographie an Kieselgel 60 (Merck, Korngröße 0,063 – 0,2 mm, 800 g) Elutionsmittel: Toluol / $CHCl_3$ / Ethanol 45 : 45 : 10 Fraktion 1: 0,77 g 203 A Fraktion 2: 0,55 g 204 A
Ansatz B:	1,49 g (5 mmol) 202 und 5 g 174
Ausbeute:	1,55 g 203 A (89% d. Th. bez. auf 202)
Schmp.:	75 °C (348 K) weiße Spieße aus Methanol oder Diisopropylether
IR-Spektrum: (KBr)	1725 cm^{-1} (vs, broad) : ν C=O Ester

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$				
	4,54 – 4,23	6H	3q	3x $-COO-\underline{CH_2}-CH_3$
	3,93 – 3,28	4H	m	6-H_2 und 7-H_2 AA'BB'-System
	2,92	3H	s	ν $N-CH_3$
	1,51 – 1,27	9H	3t	3x $-COO-CH_2-\underline{CH_3}$

^{13}C-NMR-Spektrum: 20 MHz, $CDCl_3$	vgl. S. 212
Massenspektrum: 120 °C (393 K)	350 (10; M^+), 278 (33; {M^+ – C_2H_4} – CO_2), 277 (32; M^+ – $CO_2C_2H_5$), 263 (40; m/z 278 – CH_3), 206 (65), 204 (63; m/z 277 – $CO_2C_2H_5$), 192 (83; m/z 206 – CH_3), 132 (95), 131 (100; m/z 204 – $CO_2C_2H_5$)

$C_{17}H_{22}N_2O_6$ (350,4)	Ber.:	C 58,28	H 6,33	N 8,00
	Gef.:	C 58,38	H 6,03	N 7,99

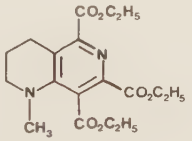
5-Methyl-6,7-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-1,3,4-tricarbonsäurediethyl-methylester (204 A)



SC-Trennung des Ansatzes (s.o.) erbringt 0,55 g 204 A (Fraktion 2). Die genaue Angabe der Position der Methylestergruppierung ist auf Grund der spektralen Daten nicht möglich.

Schmp.:	87 °C (360 K)	weiße Nadeln aus Diisopropylether		
IR-Spektrum: (KBr)	1720 cm^{-1} (vs) : νC=O Ester			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	4,55 - 4,18	4H	2q	2x $-COO-CH_2-CH_3$
	3,93	3H	s	$-COO-CH_3$
	3,93 - 3,30	4H	m	6-H_2 und 7-H_2 AA'BB'-System
	2,93	3H	s	νN-CH_3
	1,52 - 1,26	6H	2t	2x $-COO-CH_2-CH_3$
^{13}C-NMR-Spektrum: 20 MHz, $CDCl_3$	vgl. S. 212			
Massenspektrum: 120 °C (393 K)	336 (11; M^+), 263 (35; $M^+ - CO_2C_2H_5$), 204 (28; m/z 263 - CO_2CH_3), 198 (51), 192 (100; {M^+ - 2x C_2H_4} - 2x CO_2), 132 (64), 131 (64; {$M^+ - 2x\ CO_2C_2H_5$} - CO_2CH_3)			
$C_{16}H_{20}N_2O_6$ (336,3)	Ber.: C 57,14	H 5,99	N 8,33	
	Gef.: C 56,85	H 5,89	N 8,31	

5-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,2-c]pyridin-1,3,4-tricarbonsäureethylester (205 A)



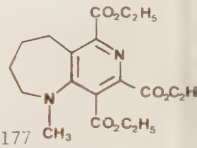
Ansatz:	1,49 g (5 mmol) 202 und 5 g 118 oder 175	
Ausbeute:	1,51 g (83% d. Th. bez. auf 202)	
Schmp.:	43 °C (316 K)	farblose Würfelchen aus Diisopropylether; aus Methanol kristallisiert 205 A unter Bildung von Methanol-Einschlüssen.
IR-Spektrum: (KBr)	1750 - 1720 cm^{-1} (vs, broad) : νC=O Ester	

^{1}H-NMR-Spektrum:	4,44 - 4,09	6H	3q	3x -COO-CH_2-CH_3
80 MHz, DMSO-d_6	3,36	2H	"t"	6-H_2 z. teil durch H_2O verdeckt
	2,84	3H	s	$\diagup$N-CH_3
	2,72	2H	"t"	8-H_2 z. Teil durch N-CH_3 verdeckt
	1,93 - 1,75	2H	m	7-H_2
	1,38 - 1,17	9H	3t	3x -COO-CH_2-CH_3

^{13}C-NMR-Spektrum: Vgl. S. 212
20 MHz, $CDCl_3$

Massenspektrum: 364 (12; M^+), 291 (30; $M^+ - CO_2C_2H_5$), 220 (32),
110 °C (383 K) 218 (68; $M^+ - 2x\ CO_2C_2H_5$), 145 (100; $M^+ - 3x\ CO_2C_2H_5$),
118 (62; m/z 145 - HCN)

$C_{18}H_{24}N_2O_6$ Ber.: C 59,33 H 6,64 N 7,69
(364,4) Gef.: C 59,16 H 6,55 N 7,61



5-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-pyrido[4,3-b]azepin-1,3,4-tricarbonsäuretriethylester (206 A)

Ansatz: 1,49 g (5 mmol) 202 und 5g 176 oder 177

Ausbeute: 1,68 g (89% d. Th. bez. auf 202)

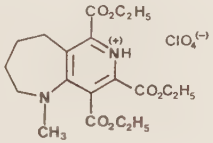
Sdp.: 200 °C (473 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)
zäh viskoses, orangefarbenes Öl

IR-Spektrum: 1750 - 1710 cm^{-1} (vs, broad) : $\diagup$C=O Ester
(Film)

^{1}H-NMR-Spektrum:	4,54 - 4,22	6H	3q	3x -COO-CH_2-CH_3
80 MHz, $CDCl_3$	3,34 - 3,18	2H	m	6-H_2
	2,96 - 2,80	2H	m	9-H_2 z. Teil verdeckt durch N-CH_3
	2,89	3H	s	$\diagup$N-CH_3
	1,86 - 1,67	4H	m	7-H_2 und 8-H_2
	1,48 - 1,25	9H	3t	3x -COO-CH_2-CH_3

^{13}C-NMR-Spektrum: Vgl. S. 212
20 MHz, $CDCl_3$

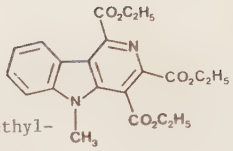
Massenspektrum:	378 (23; M^+), 305 (39; $M^+ - CO_2C_2H_5$), 231 (71;				
100 °C (373 K)	{M^+ - H} - $CO_2C_2H_5$), 159 (84; $M^+ - 3x\ CO_2C_2H_5$),				
	151 (100)				
$C_{19}H_{26}N_2O_6$	Ber.:	C 60,30	H 6,93	N 7,40	
(378,4)	Gef.:	C 60,15	H 6,67	N 7,37	



1,3,4-Tris-(ethyloxycarbonyl)-5-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-azepino[3,2-c]pyridinium-perchlorat (206 A · $HClO_4$)

100 mg 206 A werden in Ethanol gelöst, mit $HClO_4$ (70proz.) bis zur sauren Reaktion versetzt und in der Kälte belassen.

Ausbeute:	120 mg (95%)			
Schmp.:	93 °C (366 K)	farblose Quader aus Ethanol		
^{1}H-NMR-Spektrum:	7,14	1H	s	$NH^{(+)}$ austauschbar
80 MHz, DMSO-d_6	4,47 - 4,13	6H	m	3x -COO-CH_2-CH_3
	3,38 - 3,23	2H	m	
	2,88 - 2,68	2H	m	
	2,80	3H	s	N-CH_3
	1,80 - 1,71	4H	m	
	1,41 - 1,18	9H	m	3x - COO-CH_2-CH_3
^{13}C-NMR-Spektrum:	Vgl. S. 212			
20 MHz, DMSO-d_6				
Massenspektrum:	379 (45; M^+), 378 (15; M^+ - H),			
120 °C (393 K)	das restliche Spektrum ist abbaugleich mit 206 A			
$C_{19}H_{26}N_2O_6 \cdot HClO_4$	Ber.:	C 47,65	H 5,68	N 5,85
(478,9)	Gef.:	C 47,62	H 5,53	N 5,87



9-Methyl-γ-carbolin-1,2,4-tricarbonsäure-triethylester (210 A)

1,49 g (5 mmol) 202 werden mit 5 mmol 2-Methoxy-1-methyl-indol (208) oder 2-Ethoxy-1-methyl-indol (209) in 50 ml absol. Toluol 36 Std. auf 120 °C (393 K) (Badtemperatur) erhitzt.

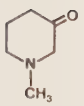
Umsatz: 95% entsprechend 0,11 l N_2

Nach Abziehen des Lösungsmittels und Zusatz von Methanol zum verbleibenden Öl fallen 1,47 g (74%) 210 A an. Nach Umkristallisieren aus Methanol wird ein Methanol enthaltendes Produkt erhalten, welches nur schwer (Diisopropylether) das inkludierte Lösungsmittel abgibt.

Schmp.:	148 °C (412 K)			aus Diisopropylether
	45 °C (318 K)			aus Methanol
IR-Spektrum: (KBr)	1765, 1730 cm^{-1} (vs) : νC=O Ester			
^{1}H-NMR-Spektrum: 80 MHz, $CDCl_3$	8,75	1H	"d"	5-H
	7,78 - 7,29	3H	m	6-H, 7-H und 8-H
	4,77 - 3,97	6H	m	3x -COO-CH_2-CH_3
	3,93	3H	s	δN-CH_3
	1,63 - 1,37	9H	m	3x -COO-CH_2-CH_3
^{13}C-NMR-Spektrum: 20 MHz, $CDCl_3$	Vgl. S. 218			
Massenspektrum: 140 °C (413 K)	398 (10; M^+), 326 (21), 325 (16; M^+ - $CO_2C_2H_5$), 254 (53; {M^+ - 2x CH_2=CH_2} - 2x CO_2), 252 (55; M^+ - 2x CO_2C H), 180 (100; {m/z 252 - CH_2=CH_2} - CO_2), 179 (77; M^+ - 3x $CO_2C_2H_5$)			
$C_{21}H_{22}N_2O_6$ (398,4)	Ber::	C 63,31	H 5,57	N 7,03
	Gef.:	C 63,68	H 5,56	N 7,02
2·$C_{21}H_{22}N_2O_6$ · 3 CH_3OH (892,9)	Ber.:	C 60,55	H 6,32	N 6,27
	Gef.:	C 60,08	H 5,81	N 6,38

Kapitel 8

A) Darstellung der Ausgangsverbindungen



1-Methyl-piperidon-3 (212)

Die Literaturvorschrift[180] erweist sich als nicht reproduzierbar.
Die Synthese kann wie folgt vereinfacht werden:
250 g (1,58 mol) Sarkosinesterhydrochlorid[216] und 307,6 g (1,58 mol) 4-Brombuttersäureethylester[217] werden in 1000 ml techn. Ethanol gelöst und unter gasvolumetrischer Kontrolle mit 167,5 g (1,58 mol) Na_2CO_3 gelöst in 400 ml H_2O versetzt. Innerhalb 3 Std. entwickeln sich ca. 29 l CO_2 (entsprechend 82% Umsatz). Nach dem Absaugen des Niederschlags, Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. am Rotationsverdampfer werden 150 ml H_2O zugesetzt, um die Salze zu lösen. Die obere organische Phase, vereinigt mit den Ether- oder $CHCl_3$-Extrakten der wäßrigen Phase, erbringt nach der Destillation 186 g (50% d. Th.) N-(4-Ethyloxycarbonyl-propyl)-N-methyl-aminoessigsäureethylester:

Sdp.:	74 °C (347 K) / 0,05 Torr	(Lit.[180] 134 °C / 10 Torr)
n_D^{20}:	1,4389	(Lit.[180] n_D^{25}: 1,4367)

Der erhaltene Di-ester wird nach Dieckmann cyclisiert:

9g (0,39 tom) Natrium werden in 200 ml absol. Toluol supendiert (Ultraturrax) und mit 18 g (0,39 mol) absol. Ethanol versetzt. Nach Zusatz von 90 g (0,39 mol) obig dargestellten Di-esters zum heißen Ethanolat wird 3 Std. unter Rückfluß erhitzt.
Falls gewünscht kann der indermediär gebildete 1-Methyl-3-oxo-piperidin-4-carbonsäureethylester (228) isoliert werden:
Nach Entfernen des Toluols i. Vak. am Rotationsverdampfer werden die verbleibenden Salze mit H_2O gelöst, die wäßrige Phase mit K_2CO_3 bis zur Sättigung alkalisiert und mit $CHCl_3$ erschöpfend extrahiert.
Die Destillation des erhaltenen Extraktes in Portionen von ca. 10 ml (wird der gesamte Ansatz destilliert erfolgt sehr starke Polymerisierung) erbringt:

Sdp.:	150 °C (423 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)
Ausbeute:	7,3 g 228 (10% d. Th. bez. auf den eingesetzten Di-ester)

---

216) E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 452 (1901)
217) M.L. Henry, C.R. Acad. Sci. 102, 369 (1886)

Falls die Isolierung von 228 nicht nötig ist, wird wie folgt verfahren: Die Toluollösung wird nach Zusatz von 250 ml konz. HCl durch Kochen der wäßrigen Phase bis zum Ende der CO_2-Entwicklung (ca. 5 Std.) in das Hydrochlorid 212 · HCl überführt.

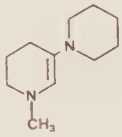
Nach Freisetzen der Base mit 25proz. NaOH ergibt die Destillation 18 g 212 (45% bez. auf den eingesetzten Di-ester):

Sdp.:	70 °C (343 K) / 15 Torr	(Lit.[180]) 63 °C / 13 Torr)
n_D^{20}:	1,4580	(Lit.[180]) n_D^{25} : 1,4559)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung der 3-Aminosubstituierten 1-Methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridine 214 und 215

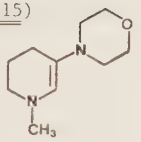
Die Darstellung erfolgt analog der allgemeinen Synthesevorschrift des Organikums[211] für Enamine aus Keton 212 und sekundärem Amin unter azeotropen Bedingungen mittels saurer Katalyse (p-Toluolsulfonsäure).

1-Methyl-3-piperidino-1,4,5,6-tetrahydropyridin (214)



Ansatz:	5,65 g (0,05 mol) 212 5,10 g (0,06 mol) Piperidin			
Ausbeute:	7,15 g (79% d. Th.)			
Sdp.:	126 °C (399 K) / 13 Torr			
IR-Spektrum: (Film)	3060 cm^{-1} (weak) : =CH 1650 - 1660 cm^{-1} (weak) : C=C-NR_2			
^{1}H-NMR-Spektrum: 60 MHz, $CDCl_3$	5,2	1H	s	2-H olefinisch
	2,43	3H	s	$\diagup$N-CH_3
	2,9 - 1,4	16 H	m	unaufgelöste Multipletts, Piperidinring überlagert
Massenspektrum: 35 °C (308 K)	180 (100; M^+), 165 (34; $M^+ - CH_3$), 96 (33; $M^+ - NC_5H_{10}$), 84 (85; $NC_5H_{10}^+$)			
$C_{11}H_{20}N_2$ (180,3)	Ber.: C 73,28	H 11,18	N 15,34	
	Gef.: C 73,43	H 11,07	N 15,31	

1-Methyl-3-(4-morpholinyl)-1,4,5,6-tetrahydropyridin (215)



Ansatz:	5,65 g (0,05 mol) 212			
	5,22 g (0,06 mol) Morpholin			
Ausbeute:	7,29 g (80% d. Th.)			
Sdp.:	138 °C (411 K) / 13 Torr			
n_D^{20}:	1,5215			
IR-Spektrum:	3060 cm^{-1} (weak) : =CH			
(Film)	1660 cm^{-1} (weak, broad) : C=C-NR_2			
^{1}H-NMR-Spektrum:	5,2	1H	s	2-H olefinisch
60 MHz, $CDCl_3$	3,8 - 3,55	4H	m	2'-H_2 und 6'-H_2
	2,8 - 2,5	6H	m	3'-H_2, 5'-H_2 und 6-H_2
	2,4	3H	s	N-CH_3
	2,1 - 1,6	4H	m	4-H_2 und 5-H_2
Massenspektrum:	182 (100; M^+), 167 (23; M^+ - CH_3), 124 (96; M^+ -			
35 °C (308 K)	C_3H_6O), 96 (55; M^+ - Morpholin)			
$C_{10}H_{18}N_2O$	Ber.: C 65,90	H 9,95	N 15,37	
(182,3)	Gef.: C 65,79	H 10,03	N 15,42	

1,1,2-Tris-(piperidino)-ethen (218)

Dargestellt aus 1,1,2,2-tetrakis-(piperidino)-ethan (216) nach Lit.[182].

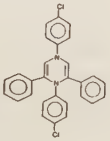
Sdp.:	115 °C (388 K) / 0,15 Torr	(Lit.[182] 107 - 110 °C / 0,1 Torr)
n_D^{20}:	1,5208	(Lit.[182] n_D^{20} : 1,5219)

1,1,2-Tris-(morpholino)-ethen (219)

Dargestellt aus 1,1,2,2-Tetrakis-(morpholino)-ethan (217) nach Lit.[182].

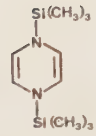
Schmp.:	98 °C (371 K)	aus n-Heptan (Lit.[182] 100 °C)

1,4-Bis-(4-chlorphenyl)-2,6-diphenyl-1,4-dihydropyrazin (222)



Dargestellt nach Lit.[192]

Schmp.:	205 °C (478 K)	hellgelbe Nadeln aus Benzol/Ethanol 1:1 (Lit.[192] 202 - 206 °C)



1,4-Bis-(trimethylsilyl)-1,4-dihydropyrazin (223)

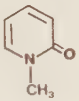
Dargestellt nach Lit.[193]

Schmp.: 63 °C (336 K) unter Argon im abgeschmolzenen Röhrchen (Lit.[193] 65 °C)

Dihydropyridin-Derivate:

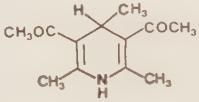
4-Hydroxypyridin

Sdp.: 230 °C (503 K) / 12 Torr (Janssen)



1-Methyl-2-pyridon

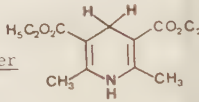
Sdp.: 120 °C (393 K) / 15 Torr (EGA)



3,5-Diacetyl-2,4,6-trimethyl-1,4-dihydropyridin

Darstellung nach Lit.[218]

Schmp.: 150 °C (423 K) (Lit.[218] 152 °C)



2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester

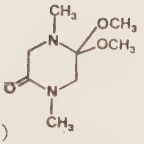
Darstellung nach Lit.[219]

Schmp.: 178 °C (451 K) (Lit.[219] 175 - 180 °C)

---

218) C.A.C. Haley und P. Maitland, J. Chem. Soc. 1951, 3174

219) Org. Synth. Coll. Vol. II, S. 214 (1943)



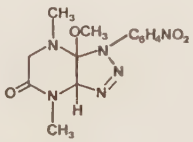
5,5-Dimethoxy-1,4-dimethyl-piperazin-2-on (225)

7,11 g (0,05 mol) 1,4-Dimethyl-piperazin-2,5-dion (224) (Sarkosinanhydrid, Riedel-de Haën) werden mit 6,3 g (0,05 mol) Dimethylsulfat 2 Std. auf 80 °C (353 K) erwärmt, worauf eine zähviskose, bernsteingelbe Lösung resultiert, die mit 30 ml absol. Methanol verdünnt und zu einer 0,06 molaren Natriummethanolat-Lösung getropft wird. Nach 3 Std. Rühren bei 80 °C (353 K) wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der verbleibende Feststoff je dreimal mit Benzol und Ether digeriert. Die Destillation erbringt ein farbloses Öl, das sich bereits während der Destillation verfärbt (dunkelbraun) und unangenehm knoblauchartig riecht.

Sdp.: 150 °C (423 K) / 0,01 Torr (Kugelrohr)

Vor jeder Umsetzung wird 225 unter Argon redestilliert und unter Schutzgas aufbewahrt; dennoch tritt die Zersetzung sehr schnell ein.

B) Umsetzungen



7a-Methoxy-4,7-dimethyl-1-(4-nitrophenyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyrazin-5-on (226)

2 g frisch destilliertes 225 werden in 50 ml absol. Ether mit 0,82 g (5 mmol) frisch sublimiertem 4-Nitrophenylazid (19) versetzt und über Nacht gerührt. Der abgesaugte Niederschlag kann nicht ohne Veränderung der Substanz umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1,47 g (92% d. Th. bez. auf 19)

Schmp.: 127 °C (400 K) u. Zers.

IR-Spektrum: (KBr)
1675 cm^{-1} (vs, broad) : C=O Lactam
1590 cm^{-1} (vs) : Aromat
1515 - 1485 (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum:

80 MHz, a) $CDCl_3$ b) DMSO-d_6	a) $CDCl_3$	b) DMSO-d_6			
	8,32 - 8,17	8,35 - 8,24	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
	7,89 - 7,74	7,88 - 7,73	2H	m	
	5,37	6,04	1H	s	3a-H
	3,32	3,18	3H	s	7a-OCH_3
	3,20	3,18	3H	s	N^4-CH_3

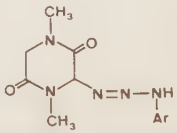
a) $CDCl_3$	b) DMSO-d_6			
3,10	3,06	1H	s	6-H_a
3,07	3,01	1H	s	6-H_b
2,62	2,50	3H	s	N^7-CH_3

^{13}C-NMR-Spektrum: Vgl. S. 237
20 MHz, DMSO-d_6

Massenspektrum: M^+ fehlt, 292 (17; $M^+ - N_2$), 277 (26; m/z 292 - CH_3), 178 (38; $O_2NC_6H_4NCO^+$), 132 (54; m/z 178 - NO_2), 113 (100; {$M^+ - \underline{19}$} - CO), 90 (46; m/z 132 - CNO), 87 (95), 72 (70; $CH_3N{\equiv}C{-}OCH_3^+$)
130 °C (403 K)

$C_{13}H_{16}N_6O_4$ (320,3)

Ber.:	C	48,75	H	5,04	N	26,24
Gef.:	C	48,55	H	5,00	N	25,44



1,4-Dimethyl-3-[3-(4-nitrophenyl)-1-triazeno]-piperazin-2,5-dion (228 B)

0,5 g (1,6 mmol) 226 werden in 50 ml techn. $CHCl_3$ gelost, mit 2 g Kieselgel 60 (Merck, Korngröße 0,063 - 0,2 mm) versetzt und bei Raumtemperatur 30 min. gerührt. Nach Entfernen des Kieselgels und des Lösungsmittels verbleiben 0,42 g (88% d. Th.) 228 B.

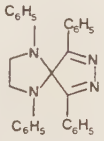
Schmp.: 147 °C (420 K) gelbe Nadeln aus Methanol

IR-Spektrum: (KBr gegen KBr)
3150 cm^{-1} (weak) : NH
1690 - 1645 cm^{-1} (vs, broad) : C=O Lactam
1595 cm^{-1} (vs) : Aromat
1500 - 1490 cm^{-1} (vs, broad) : $-NO_2$ (konjugiert)

^{1}H-NMR-Spektrum: 80 Mhz, DMSO-d_6				
	12,9	1H	s	NH austauschbar
	8,31 - 8,16	2H	m	{ AA'BB' $-C_6H_4NO_2$
	7,40 - 7,28	2H	m	
	5,35	1H	s	3-H
	4,13	1H	s	6-H_a
	4,10	1H	s	6-H_b
	2,90	3H	s	N-CH_3 (N^1 ?)
	2,83	3H	s	-CH_3 (N^4 ?)

^{13}C-NMR-Spektrum: Vgl. S. 237
20 MHz, DMSO-d_6

Massenspektrum:	M^+ fehlt, 278 (6; $M^+ - N_2$), 141 (42; $M^+ - N_3H-C_6H_4NO_2$),				
130 °C (403 K)	138 (45), 113 (55; m/z 141 - CO), 108 (43; m/z 138 -NO), 92 (35; m/z 138 - NO_2), 80 (27; m/z 108 - CO), 65 (80; $C_5H_5^+$), 44 (100; $CONH_2^+$), 42 (95; OCN^+)				
$C_{12}H_{14}N_6O_4$	Ber.:	C 47,06	H 4,61	N 27,44	
(306,3)	Gef.:	C 46,92	H 4,67	N 27,43	

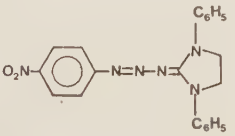


2,5,6,9-Tetraphenyl-3,4,6,9-tetraaza-spiro[4,4]nonadien-2,4 (221)

2,34 g (10 mmol) 3,6-Diphenyl-1,2,4,5-tetrazin (22) werden in 80 ml absol. Toluol mit 2,22 g (5 mmol) Bis[1,3-diphenyl-imidazolidinyliden-2] (11) 2 Std. zum Sieden erhitzt {Badtemperatur 140 °C (413 K); freigesetzte N_2-Menge: 0,22 l ≙ 98% Umsetzung}, worauf 4,2 g orangegelber Feststoff ausfallen (98% bez. auf 22).

Schmp.:	267 °C (540 K)	orangefarbene Kristalle aus Acetonitril/Methanol 1:1 (ca. 200 ml auf 1 g Substanz)

IR-Spektrum:	1600 cm^{-1} (vs) : Aromat			
(KBr)	1500 cm^{-1} (vs) : Aromat			
^{1}H-NMR-Spektrum:	7,74 - 6,58	20 H	m	4x C_6H_5
80 MHz, $CDCl_3$	3,87	4H	s	7-H_2 und 8-H_2
Massenspektrum:	430 (1; $M^+ + 2$), 428 (1; M^+), 324 (17; {$M^+ + 1$} - C_6H_5CN), 248 (16; {$M^+ - C_6H_5$} - C_6H_5CN), 221 (21; $M^+ - 2x\ C_6H_5CN$), 194 (52 ; m/z 222 - C_2H_4), 117 (43; $C_6H_5NCHCH^+$), 103 (43; $C_6H_5CN^+$), 91 (42; $C_6H_5N^+$), 77 (100; $C_6H_5^+$)			
200 °C (473 K)				
$C_{29}H_{24}N_4$	Ber.:	C 81,28	H 5,65	N 13,07
(428,5)	Gef.:	C 81,13	H 5,73	N 12,73



1-(4-Nitrophenyl)-3-[1,3-diphenyl-imidazolinyliden-2]-triazen (220)

Die Darstellung der Substanz erfolgt nach Lit.[44].
Die erhaltenen Daten stimmen mit der Literatur überein.

Schmp.:	217 °C (490 K)	u. Zers.	(Lit.[44] 217 °C)

12 Literaturverzeichnis

1) H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 295 (1969)
2) R. Huisgen, Angew. Chem. 80, 329 (1968)
3) R.B. Woodward und R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 329 (1968)
4) K. Fukui, Fortschr. Chem. Forsch. 15, 1 (1970)
5) R. Sustmann, Pure Appl. Chem. 40, 569 (1974)
6) K.N. Houk, J. Sims, R.E. Duke, R.W. Strozier und J.K. George, J. Am. Chem. Soc. 95, 7287 (1973)
7) K.N. Houk, J. Sims, C.R. Watts und L.J. Luskus, J. Am. Chem. Soc. 95, 7301 (1973)
8) K.N. Houk, Acc. Chem. Res. 8, 1 (1975)
8a) K.N. Houk und K. Yamaguchi, in A. Padwa (Hrsg.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Vol. 2, S. 407, Wiley New York, 1984
9) A. Hassner, J. Org. Chem. 33, 2684 (1968)
10) R. Huisgen, G. Szeimies und L. Möbius, Chem. Ber. 100, 2494 (1967)
11) R. Huisgen, G. Szeimies und L. Möbius, Chem. Ber. 99, 475 (1966)
12) J. Schmidt Burnier und W.L. Jorgensen, J. Org. Chem. 48, 3923 (1983)
13) R.R. Schmidt, Angew. Chem. 85, 235 (1973)
14) J. Sauer, Angew. Chem. 79, 76 (1967)
15) R.R. Schmidt, Chem. Ber. 103, 3242 (1970)
16) L.L. Muller und J. Hamer, 1,2-Cycloaddition Reactions, S. 32, Interscience Publishers New York, 1967
17) K.N. Houk und R.W. Strozier, J. Am. Chem. Soc. 95, 4094 (1973)
18) I. Fleming, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, S. 163,188, Verlag Chemie Weinheim, 1979
19) D.R. Christ und N.J. Leonard, Angew. Chem. 81, 953 (1969)
20) Y. Hata und M. Watanabe, J. Am. Chem. Soc. 95, 8450 (1973)
21) D.A. Evans, C.H. Mitch, R.C. Thomas, D.M. Zimmerman und R.L. Robey, J. Am. Chem. Soc. 102, 5956 (1980)
22) H. Böhme, K. Hartke und A. Müller, Chem. Ber. 96, 607 (1963)
23) R. Merten und G. Müller, Wngew. Chem. 74, 866 (1962)
24) M. Cava, C. Wilkens, D. Dalton und K. Bessho, J. Org. Chem. 30, 3772 (1965)
25) H.O. Huismann, Angew. Chem. 83, 511 (1971)
26) W. Kaim, Nachr. Chem. Tech. Lab. 32, 436 (1984)
27) P.S. Mariano, Acc. Chem. Res. 16, 130 (1983)

28) S.R. Sandler und W. Karo, Organic Functional Group Preparations Vol. II, S. 95, Academic Press New York, 1971
29) R. Lukes und O. Grossmann, Collect. Czech. Chem. Commun. 8, 533 (1936)
30) R. Sustmann, E. Wenning und R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1977, 877
31) J. Geittner und R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1977, 881
32) L.F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis Vol. 1, S. 191 ff, Wiley New York, 1967
33) N.J. Leonard, K. Jann, J.V. Paukstelis und C.K. Steinhardt, J. Org. Chem. 28, 1499 (1963)
34) G.W. Cowell und A. Ledwith, Quart. Rev. 24, 132 (1970)
35) R. Huisgen, Neues zur organischen Schwefelchemie, Vortrag im Rahmen der GDCh, gehalten am 30.01.1985 in Düsseldorf
36) O.C. Dermer und G.E. Ham, Ethylenimine and other Aziridines, S. 80, Academic Press New York, 1969
37) W.W. Schoeller und U.H. Brinker, Z. Naturforsch. 35b, 475 (1980)
38) P.F. Zittel, G.B. Ellison, S.V. O'Neil, E. Herbst, W.C. Lineberger und W.P. Reinhardt, J. Am. Chem. Soc. 98, 3731 (1976)
39) J.C. Tully, in G.A. Segal (Hrsg.), Modern Theoretical Chemistry Vol. 7, Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculations Part A, S. 192, Plenum Press New York, 1977
40) D.L. Muck und E.R. Wilson, J. Org. Chem. 33, 419 (1968)
41) W.W. Schoeller, Tetrahedron Lett. 21, 1505 (1980)
42) H.-W. Wanzlick, Angew. Chem. 74, 129 (1962)
43) H. Quast und S. Hünig, Chem. Ber. 99, 2017 (1966)
44) M. Regitz, J. Hocker, W. Schössler, B. Weber und A. Liedhegener, Justus Liebigs Ann. Chem. 748, 1 (1971)
45) R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 742 (1963)
46) K. Alder und M. Fremery, Tetrahedron 14, 190 (1960)
47) A.G. Cook, Enamines: Synthesis, Structure and Reactions, Marcel Dekker New York, 1969
48) G. Stork, R. Terrell und J. Szmuszkovicz, J. Am. Chem. Soc. 76, 2026 (1954)
49) U.K. Pandit und S.A.G. de Graaf, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1970, 381
50) H.M. Frey, Adv. Photochem. 4, 225 (1966)
51) J. Graefe, Z. Chem. 15, 14 (1975)
52) R. Huisgen, L.H. Feiler und P. Otto, Tetrahedron 1968, 4485
53) R. Gleiter und R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 225 (1969)
54) S. Hünig und H. Hoch, Fortschr. Chem. Forsch. 14, 235 (1970)
55) G.A. Berchthold und G.F. Uhlig, J. Org. Chem. 28, 1459 (1963)
56) J. Gerloff, Dissertation Freie Universität Berlin, 1975

57) M. Busch, Dissertation Universität Düsseldorf, 1979
58) G.Bianchi, C. de Micheli und R. Gandolfi, in Patai (Hrsg.), The Chemistry of Double Bonded Functional Groups, S. 369, Interscience Publishers New York, 1964
59) R. Huisgen, R. Grashey und J. Sauer, in Patai (Hrsg.), The Chemistry of Alkenes, S. 739, Wiley New York, 1964
60) P. Welzel, Nachr. Chem. Tech. Lab. 31, 524 (1983)
61) D.L. Boger und J.S. Panek, J. Org. Chem. 46, 2179 (1981)
62) W. Oppolzer, Angew. Chem. 96, 840 (1984)
63) A.K. Bose und G. Mina, J. Org. Chem. 30, 812 (1965)
64) F. Bohlmann und O. Schmidt, Chem. Ber. 97, 1354 (1964)
65) B.P. Mundy, J. Chem. Educ. 50, 110 (1973)
66) W.E. Bachmann und N.C. Deno, J.Am. Chem. Soc. 71, 3062 (1949)
67) H. V. Pechmann und R. Burkhard, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33, 3594 (1900)
68) F. Piozzi, A. Umani-Ronchi und L. Merlini, Gazz. Chim. Ital. 95, 814 (1965)
69) O. Kamm, Org. Synth. Coll. Vol. I, S. 445 (1967)
70) O.H. Wheeler und P.H. Gore, J. Am. Chem. Soc. 78, 3363 (1956)
71) D.L. Hammick und D.J. Voaden, J. Chem. Soc. 1961, 3303
72) O. Tsuge, M. Tashiro und Y. Nishihara, Tetrahedron Lett. 1967, 3769
73) H. Gotthard und R. Huisgen, Chem. Ber. 101, 552 (1968)
74) R. Sustmann und H. Trill, Angew. Chem. 84, 887 (1972)
75) E. Noelting, E. Grandmougin und O. Michel, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 25, 3338 (1892)
76) H.H. Hodgson und W.H.H. Norris, J. Chem. Soc 1949, 762
77) R. Scheiner, in B.S. Thyagarajan (Hrsg.), Selective Organic Transformations, S. 327, Wiley New York, 1970
78) K. Alder, Experientia Supplementum II, 86 (1955)
79) D.L. Boger, Tetrahedron 39, 2869 (1983)
80) M.O. Abdel-Rahman, M.A. Kira und M.N. Tolba, Tetrahedron Lett. 1968, 3871
81) R. Huisgen, J. Sauer und M. Seidel, Justus Liebigs Ann. Chem. 654, 146 (1962)
82) J. Sauer, A. Mielert, D. Lang und D. Peter, Chem. Ber. 98, 1435 (1965)
83) R.A. Firestone, J. Org. Chem. 33, 2285 (1968)
84) R. Huisgen, J. Org. Chem. 33, 2291 (1968)
85) R. Huisgen, J. Org. Chem. 41, 403 (1976)
85a) R. Huisgen, in A. Padwa (Hrsg.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Vol. 1, S. 1, Wiley New York, 1984

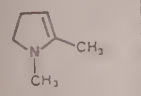
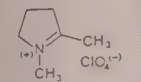
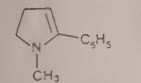
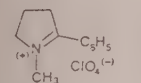
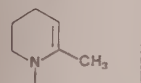
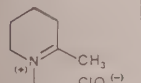
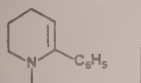
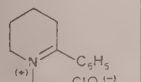
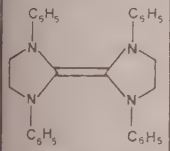
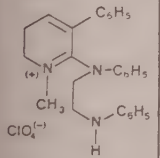
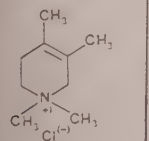
86) O. Cervinka, Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 1174 (1960)
87) L.A. Paquette und H. Stucki, J. Org. Chem. 31, 1232 (1966)
88) E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer Verlag Berlin, 1976
89) S. Hünig, Liebigs Ann. Chem. 587, 132 (1954)
90) A. Pelter, P. Stainton und M. Barber, J. Heterocycl. Chem. 2, 262 (1965)
91) H. Günther, NMR-Spektroskopie, Thieme Stuttgart, 1983
92) M.K. Meilahn, B. Cox und M.E. Munk, J. Org. Chem. 40, 819 (1975)
93) R. Fusco, G. Bianchetti und D. Pocar, Gazz. Chim. Ital. 91, 849 (1961)
94) R. Fusco, G. Bianchetti und D. Pocar, Gazz. Chim. Ital. 91, 933 (1961)
95) R. Stradi und D. Pocar, Gazz. Chim. Ital. 99, 1131 (1969)
96) C.E. Olsen, Acta Chem. Scand B 28, 425 (1974)
97) A.C. Ritchie und M. Rosenberger, J. Chem. Soc. C 1968, 227
98) R. Fusco, G. Bianchetti, D. Pocar und R. Ugo, Chem. Ber. 96, 802 (1963)
99) T.A. Ondrus, E.E. Knauss und C.S. Giam, J. Heterocycl. Chem. 16, 409 (1979)
100) T.A. Ondrus, E.E. Knauss und C.S. Giam, Can. J. Chem. 57, 2342 (1979)
101) N.J. Leonard und F.P. Hauck, J. Am. Chem. Soc. 79, 5279 (1957)
102) M. Claas, Dissertation Universität Düsseldorf, 1980
103) O. Cervinka und L. Hub, Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 3111 (1965)
104) R. Lukes, V. Dudek, O. Sedlakova und I. Koran, Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 1105 (1961)
105) R. Lukes und J. Dobas, Collect. Czech. Chem. Commun. 15, 303 (1950)
106) R. Lukes und J. Malek, Collect. Czech. Chem. Commun. 16, 23 (1951)
107) W.H. Perkin jun., J. Chem. Soc. 51, 702 (1887)
108) A. Lipp, Liebigs Ann. Chem. 289, 173 (1887)
109) R. Lukes, V. Dedek und L. Novotny, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 1117 (1959)
110) H.-O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun, ^{13}C-NMR-Spektroskopie, Thieme Stuttgart, 1984
111) H.C. Brown, J. Org. Chem. 22, 439 (1957)
112) E.L. Eliel, Stereochemie der Kohlenwasserstoffverbindungen, S. 176, Verlag Chemie Weinheim, 1966
113) C. Schöpf und H.L. de Waal, Chem. Ber. 89, 909 (1956)
114) N.J. Leonard und A.G. Cook, J. Am. Chem. Soc. 81, 5627 (1959)
115) F. Galinowsky, A. Wagner und R. Weiser, Monatsh. Chem. 82, 551 (1951)

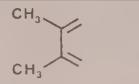
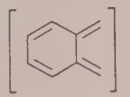
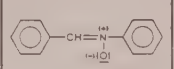
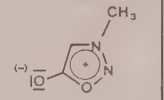
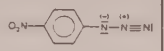
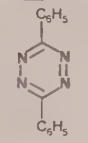
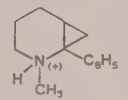
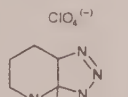
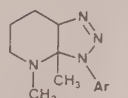
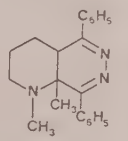
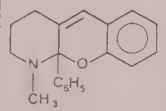
116) H.J. Müller, Dissertation Technische Universität Berlin, 1973
117) R. Lukes und I. Kovar, Collect. Czech. Chem. Commun. 19, 1227 (1954)
118) W. Arz, Dissertation Universität Düsseldorf, 1984
119) O. Cervinka, Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 1174 (1960)
120) O. Cervinka, Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 2675 (1960)
121) N.J. Leonard und W.K. Musker, J. Am. Chem. Soc. 51, 5631 (1959)
122) A. Lipp und E. Widnmann, Liebigs Ann. Chem. 409, 79 (1915)
123) W. Carruthers und R.A.W. Johnstone, J. Chem. Soc. 1965, 1653
124) J.D. Roberts, Chemical Society Symposia, Bristol 1958,
Special Publication No. 12, S. 111
125) P.K. Kadaba, Adv. Heterocycl. Chem. 37, 217 (1984)
126) E. Benary, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 1573 (1930)
127) H. Breckbüller, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber und A. Eschenmoser,
Helv. Chim. Acta 48, 1746 (1965)
128) T. Severin und S. Brück, Chem. Ber. 98, 3847 (1965)
129) R. Fusco, G. Bianchetti, D. Pocar und R. Ugo, Gazz. Chim. Ital.
92, 1040 (1962)
130) S. Rajappa, Tetrahedron 37, 1453 (1981)
131) H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Justus Liebigs Ann.
Chem. 641, 1 (1961)
132) R. Holzwart, J. Prakt. Chem. 39, 230 (1889)
133) H.W. Reinhardt, Dissertation Universität Düsseldorf, 1982
134) J. Herbke, Dissertation Freie Universität Berlin, 1978
135) V. Virmani, M.B. Nigam, P.C Jain und N. Amand, Indian. J. Chem. 17B,
472 (1979)
136) F. Texier und J. Bourgois, J. Heterocycl. Chem. 12, 505 (1975)
137) E. Benary, H. Meyer und K. Charisius, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 59,
108, 600 (1929)
138) C. Mannich und H. Davidsen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 69B, 2106 (1936)
139) Organikum, S. 531, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1974
140) R. Huisgen und P. Otto, J. Am. Chem. Soc. 91, 5922 (1969)
141) K.N. Campbell, B.K. Campbell und L.T. Eby, J. Am. Chem. Soc. 60,
2882 (1938)
142) K. Bowden, I.M. Heilbron, E.R.H. Jones und B.C.L. Weedon, J. Chem. Soc.
1946, 39
143) K. Bowden, E.A. Braude, E.R.H. Jones und B.C.L. Weedon, J. Chem. Soc.
1946, 45

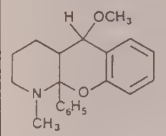
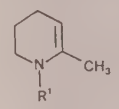
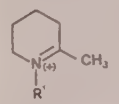
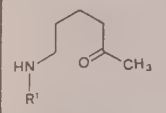
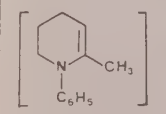
144) W.A. White und H. Weingarten, J. Org. Chem. 32, 313 (1967)
145) W.A. White und M.C. Miles, J. Org. Chem. 33, 1506 (1968)
146) J.G. v. Grätz, Dissertation Universität Marburg, 1976
147) L.P. Vinogradova und S.I. Zav'yalov, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1966, 1795
148) P. Eberhard und R. Huisgen, Tetrahedron Lett. 1971, 4337, 4343
149) J.H. Atherton und R. Fields, J. Chem Soc (C) 1968, 1507
150) J.A. Deyrup, in A. Weissberger und E.C. Taylor (Hrsg.), The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol. 42 part 1, S. 52, 131, Wiley New York, 1983
151) R. Huisgen, W. Scherer, G. Szeimies und H. Huber, Tetrahedron Lett. 1966, 397
152) G. Bianchetti und R. Gandolfi, in A. Padwa (Hrsg.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Vol. 2, S. 451, Wiley New York, 1984
153) J. Bourgois, F. Tonnard und F. Texier, Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 2025
154) G. Bianchetti, R. Stradi und D. Pocar, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1972, 997
155) A. Lipp und E. Widnmann, Liebigs Ann. Chem. 294, 135 (1915) vgl. Lit.[122])
156) A. Lipp, Liebigs Ann. Chem. 294, 135 (1897)
157) T. Sasaki, K. Minamoto, T. Suzuki und S. Yamashita, Tetrahedron 36, 865 (1980)
158) B. Burg, W. Dittmar, H. Reim, A. Steigel und J. Sauer, Tetrahedron Lett. 1975, 2897
159) K. Müller und J. Sauer, Tetrahedron Lett. 25, 2541 (1984)
160) R. Scarpati und M.L. Graziano, J. Heterocycl. Chem. 9, 1087 (1972)
161) H. Bredereck, F. Effenberger und H.-P. Beyerlin, Chem. Ber. 97, 3076, 3081 (1964)
162) G. Simchen, in H. Böhme und H.G. Viehe (Hrsg.), Advances in Organic Chemistry 9 (2), 393 (1979)
163) H. Bredereck, F. Effenberger und H.-P. Beyerlin, Chem. Ber. 97, 3081 (1964)
164) T. Oishi, S. Murakami und Y. Ban, Chem. Pharm. Bull. 20, 1735, 1740 (1972)
165) J. Singh, V. Virmani, P.C. Jain und N. Amand, Indian. J. Chem. 19B, 195 (1980)
166) R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich und H. Knupfer, Tetrahedron 17, 3 (1962)

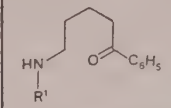
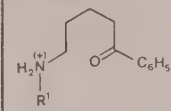
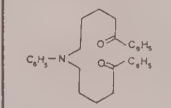
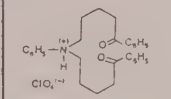
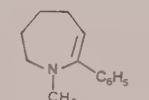
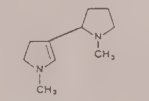
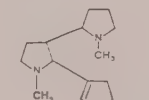
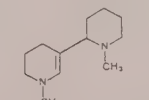
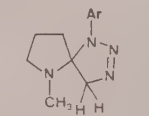
167) P. Caramella und P. Grünanger, in A. Padwa (Hrsg.), 1,3-Dipolar Cycloaddition Vol. 1, S. 291, Wiley New York, 1984
168) Ch. Grundmann, Synthesis 1970, 344
169) Ch. Grundmann und P. Grünanger, The Nitrile Oxides, Springer Verlag New York, 1971
170) G. Barbaro, A Battaglia und A. Dondoni, J. Chem. Soc. (B) 1970, 588
171) Org. Synth. Coll. Vol. V, S. 504 (1973)
172) R. Huisgen und W. Mack, Tetrahedron Lett. 1961, 583
173) H. Dwuletzki, Diplomarbeit Universität Düsseldorf, 1980
174) J. Sauer und R. Sustmann, Angew. Chem. 92, 737 (1980)
175) P. Aluja, J. Singh und A. Amand, Indian. J. Chem. 22B, 723 (1983)
176) B. Laude, M. Soufiaoui und J. Arrian, J. Heterocycl. Chem. 14, 1183 (1977)
177) M. Ruccia, N. Virona, G. Cusmano, M.L. Mariano und F. Piozzi, Tetrahedron 29, 3159 (1973)
178) H. Plieninger und D. Wild, Chem. Ber. 99, 3070 (1966)
179) P. Duhamel, L. Duhamel, J.-C. Legal und J.-Y. Valmot, Bull. Soc. Chim. Fr. 1972, 3227, 3230
180) E.A. Prill und S.M. McElvain, J. Am. Chem. Soc. 55, 1233 (1933)
181) M.E. Garst, J.N. Bonfiglio, D.A. Grudoski und J. Marks, J. Org. Chem. 45, 2307 (1980)
182) P. Ferruti, A. Segre und A. Fere, J. Chem. Soc (C) 1968, 2721
183) M. Regitz und J. Hocker, Synthesis 1970, 301
184) W. Schoeller und N. Aktekin, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1982, 20
185) R. Hoffmann, J. Am. Chem. Soc. 90, 1475 (1968)
186) N. Bodor, M.J.S. Dewar und J.S. Wasson, J. Am. Chem. Soc. 94, 9095 (1972)
187) V. Franzen, Chem. Ber. 95, 571 (1962)
188) H. Mayr und U.W. Heigl, Angew. Chem. 97, 567 (1985)
189) L.W. Jenneskens, H.W. de Wolf und F. Bickelhaupt, Angew. Chem. 97, 568 (1985)
190) R. Breslow, Angew. Chem. 80, 573 (1968)
191) M.J.S. Dewar, Angew. Chem. 83, 859 (1971)
192) R. Schmidt, M. Dimmler und P. Hemmerich, Chem. Ber. 109, 2395 (1976)
193) R.A. Sulzbach und A.F. Iqbal, Angew. Chem. 83, 145 (1971)
194) L.H. Zalkov und R.H. Hill, Tetrahedron 31, 831 (1975)
195) T. Mitsuhashi und O. Simamura, Chem. Ind. (London) 1964, 578
196) D. Hadzi und J. Jan, Spectrosc. Lett. 1, 139 (1968)

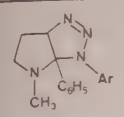
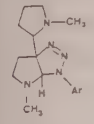
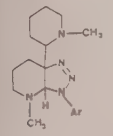
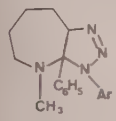
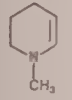
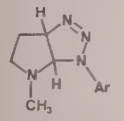
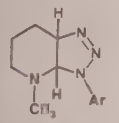
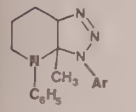
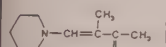
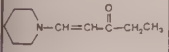
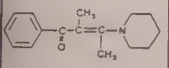
197) D.L. Hooper und K. Vaughan, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1981, 1161
198) H. Iwamura, K. Albert und A. Rieker, Tetrahedron Lett. 1976, 2627
199) N.S. Isaacs und E. Rannala, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1979, 899
200) K. Vaughan, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1977, 17
201) G. Vernin, C. Siv und J. Metzger, Bull. Soc. Chim. Belg. 88, 161 (1979)
202) L. Horner und E.H. Winkelmann, Angew. Chem. 71, 349 (1959)
203) Beilstein 5, 366
204) S. März, Dissertation Universität München, 1913
205) Beilstein 7, II, 242, 291
206) Org. Synth. Coll. Vol. IV, S. 415 (1963)
207) A.J. Papa, J. Org. Chem. 31, 1426 (1966)
208) G. Opitz und E. Tempel, Liebigs Ann. Chem. 699, 68 (1966)
209) Z. Arnold und M. Kornilov, Collect. Czech. Chem. Commun. 29, 645 (1964)
210) V. Prelog und U. Geyer, Helv. Chim. Acta 28, 1677 (1945)
211) Organikum, S. 425, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1974
212) Organikum, S. 521, 560, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften Berlin, 1974
213) B. Witkop, J. Am. Chem. Soc. 78, 2873 (1956)
214) H. v. Pechmann und L. Seeberger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2121 (1894)
215) Org. Synth. Coll. Vol. IV, S. 424 (1963)
216) E. Fischer, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 452 (1901)
217) M.L. Henry, C.R. Acad. Sci. 102, 369 (1886)
218) C.A.C. Haley und P. Maitland, J. Chem. Soc. 1951, 3174
219) Org. Synth. Coll. Vol. II, S. 214 (1943)

Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.	Nr.
	64	269	287	13
	95,96		288	
	98			
	32		276	14
	64	269	287	17
	32		276	18
	64	269	287	19
				22
	32		276	
				9
	64	269	287	10 a
	32		276	
				20
	42	271	276	21
	44		277	23
	49		278	26

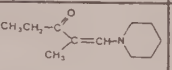
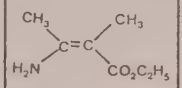
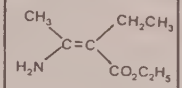
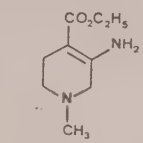
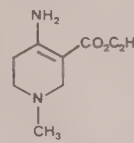
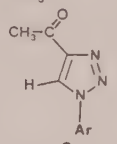
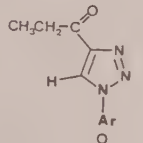
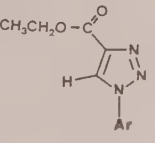
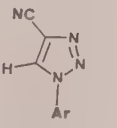
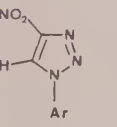
Verbindung	Seite Th.T	Anhang	Exp.T.	Nr.
	28		279	
	48,49			27
	48		276	
	51			
	68		280	
	68		280	60
				61
	68		280	62
				59
	73	272	281	
	205			
	227			59 a
CH_2N_2	33,65		282	60 a
	40		282	61 a
	66			62 a
				58 a
	70		283	67 a
				68 a
	71		283	
	76		284	63 b
				64 b
				58 b
				67 b
				68 b
	81		285	58

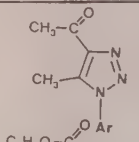
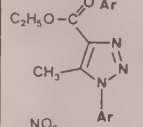
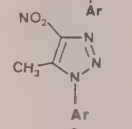
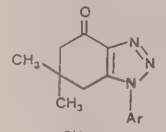
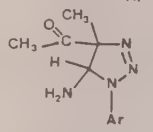
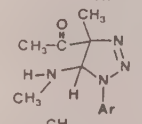
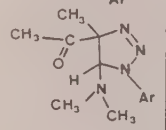
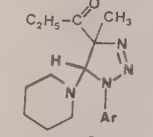
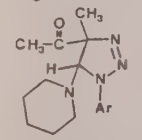
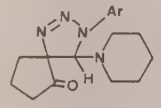
Verbindung	Seite Th.T	Anhang	Exp.T.	Nr.
	84		286	
				
$R^1 = CH_2C_6H_5$	119		289	
$= CH_2CH_2C_6H_5$	119		289	
$= C_6H_{11}$	119		289	
= i-propyl	119		289	
				
R^1 = i-propyl	119		290	
$= CH_2C_6H_5$	119		290	
$= CH_2CH_2C_6H_5$	119		291	
$= C_6H_{11}$	119		291	
$= C_6H_5$	120		295	
$= C_6H_4CH_3$	120		298	
$= C_6H_4OCH_3$	120		299	
				
R^1 = tert. butyl	120		292	
= adamantyl	120		293	
$= C_6H_5$	120		294	
$= -C_6H_4CH_3$	120		297	
$= C_6H_4OCH_3$	120		298	
	123		314	

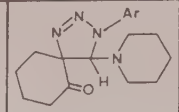
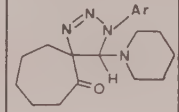
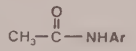
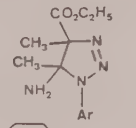
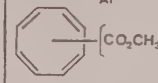
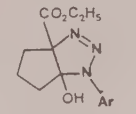
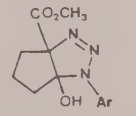
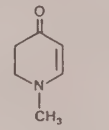
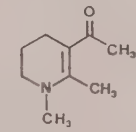
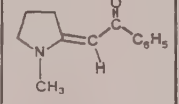
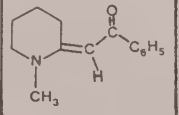
Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.	Nr.
				
R^1 = tert. butyl	121		300	65 b
$= C_6H_5$	121		301	66 b
				
R^1 = tert. butyl	121		300	65 c
$= C_6H_5$	121		302	66 c
				
			304	
	97	269	305	32
	124			
	104	270		47
	111			
	104	270		48
	111			
	111	270		49
	97		306	42

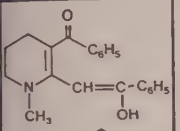
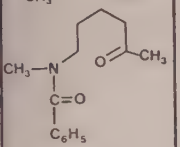
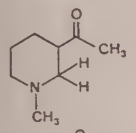
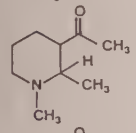
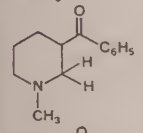
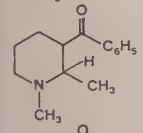
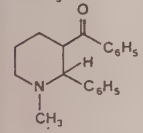
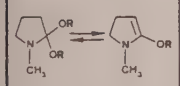
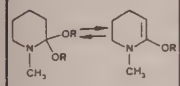
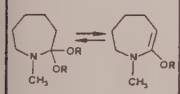
Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.
	97		307
	110 111		307
	110 111		308
	97 124,125		309 314
	104 108	269	310
	103 108	269	310
	108		311
	108 109		313
	124		315
	145	265	319
	145	264	319
	146	265	320

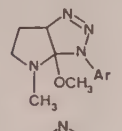
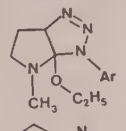
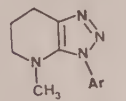
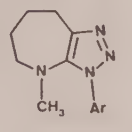
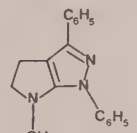
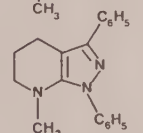
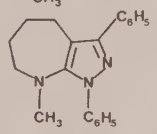
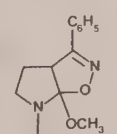
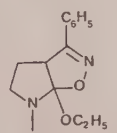
Nr.	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.
131	146	265	320
146	150 154	267	321
161	163	267	322
160	163	267	323
159	163	267	324
78	133		325 334
141	148		326
79	133		326 334
80	133		327
81	133		327

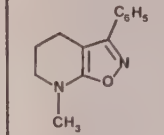
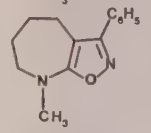
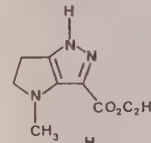
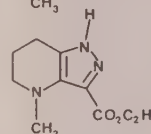
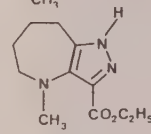
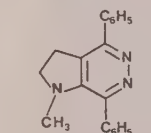
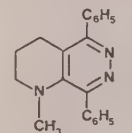
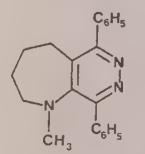
Verbindung











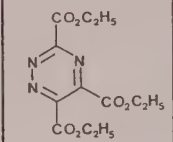
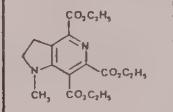
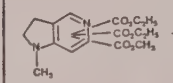
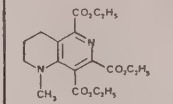
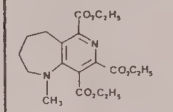
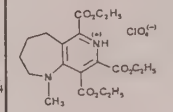
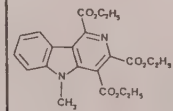
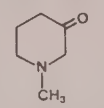
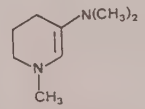
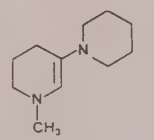
Nr.	Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.
103		138		328
109		138		328
112		138		329
116		139		329
133		147		330
134		147		331 332
135		147		332
136		147		333
142		148 149		334
138		147		335

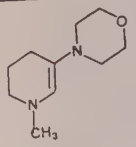
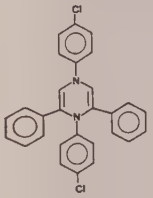
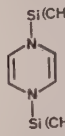
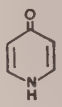
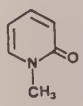
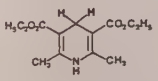
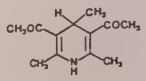
Nr.	Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.
139		147		336
140		147		336
150		152 153		337
152		154ff		338
154		158		339
162		164		340
163				340
164		168 169,174ff		341
165		168 169		341
119		141	265	318
120		141 170	265	318 342

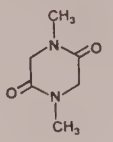
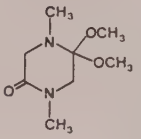
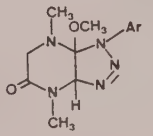
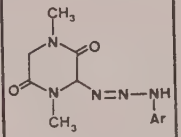
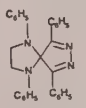
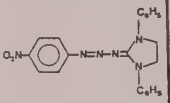
Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.	Nr.
	170		343	178
	170		344	179
				181
	172		345	
				183
	172		345	
				184
	172		346	188
	172		347	189
	172		348	190
				185
	141 186	$R=CH_3$	350	
	186	$R=C_2H_5$	350	192
	141 186	$R=CH_3$	350	
	186	$R=C_2H_5$	350	
	186	$R=CH_3$	350	193
	186	$R=C_2H_5$	350	

Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.	Nr.
	188		352	
	190		353	
	109 189		314 353	
	189		354	
$C_6H_5CNNC_6H_5$	191 192		350	
	194		355	
	194		356	
	194		356	
C_6H_5CNO	191 195		351	
	196		358	
	196		358	

Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.	Nr.
	196		358	
	196		359	
$N_2CHCO_2C_2H_5$	191 198		351	
	198		360	
	198		360	
	198		361	
	206		362	
	206		363	
	206		363	

Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.
	207	272	351
	209 210		364
	209 210		365
	210		365
	210		366
			
	217		368
	222 223		359
	222	271	
	222	271	360

Nr.	Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.
214		222	271	371
218	R = $-(CH_2)_5-$	224	271	371
219	R =	224	271	371
222		231		371
223		231 232		371
		241		372
		241		372
		241		372
		241		372

Nr.	Verbindung	Seite Th.T.	Anhang	Exp.T.
224		234		373
225		234		373
226		235		373
228 B		235 236		374
221		227 228		375
220		227		375

Allen jetzigen und ehemaligen Angehörigen des Instituts für Pharmazeutische Chemie danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.
Besonderer Dank gilt den technischen und wissenschaftlichen Angestellten für die Bewältigung des Berges an IR-, NMR- und MS-Untersuchungsmaterials und für die Bereitschaft zur Kooperation bei ausgefallenen Problemstellungen.

Mein Dank gilt allen Kollegen, die es mir ermöglichten, in angenehmer Atmosphäre arbeiten zu können.
Weiterhin möchte ich meinen "Mitstreitern" besonderen Dank aussprechen, die mir mit kollegialem Rat und Tat bei der Bewältigung der Semesteraufgaben zur Seite standen.

Für die Darstellung von Ausgangsverbindungen und die Überprüfung von Arbeitsvorschriften sei den Studenten des 3. Semesters ebenfalls gedankt.

Lebenslauf

Geburtsdatum:	17. Oktober 1951
Geburtsort:	Wernigerode/Harz
Eltern:	Heinrich Dwuletzki Elisabeth Dwuletzki, geb. Palzer
Schulbildung:	1958 - 1962 Volksschule an der Einsiedelstraße Düsseldorf 1962 - 1967 Wihelm-Fabry-Realschule Hilden 1967 - 1970 Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium Hilden
Mittlere Reife:	15. Juli 1967
Reifeprüfung:	19. Juni 1970
Wehrdienst:	Oktober 1970 - November 1972 (SaZ 2) letzter Dienstgrad: Leutnant d. Res.
Hochschulstudien:	
Chemiestudium	WS 1972/73 bis SS 1980 Universität Düsseldorf
Vordiplom:	03. Mai 1976
Hauptdiplom:	10. September 1980
Ökonomiestudium	seit Studienjahr 1977/78 an der Fernuniversität Hagen
Vordiplom:	25. März 1985
Beginn der vorliegenden Arbeit:	01. August 1981
Assistentätigkeit:	01. August 1981 bis 31.01.1982 Wissenschaftliche Hilfskraft seit 01.02.1982 Wissenschaftlicher Angestellter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606